Dr E. DOYEN

« La Phagocytose est la clé de la thérapeutique. »

Nouveau Traitement des Maladies Infectieuses

L'IMMUNITÉ

(en six Leçons)

SEPTIÈME ÉDITION

ÉDITEURS

A. MALOINE
25, rue de l'Ecole-de-Médecine, 25

E. FLAMMARION
26, rue Racine, 26

PARIS

1911

Nouveau Traitement

des

Maladies Infectieuses

DR E. DOYEN

« La Phagocytose est la
clé de la thérapeutique »

Nouveau Traitement
des
Maladies Infectieuses

L'IMMUNITÉ



(en six Leçons)

SEPTIÈME ÉDITION

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR | FLAMMARION, ÉDITEUR
25-27, rue de l'École-de-Médecine | 26, rue Racine, 26

1911

TRAITEMENT
DES MALADIES INFECTIEUSES
PAR
LA MYCOLYSINE

L'IMMUNITÉ

(EN SIX LEÇONS)

5-12 décembre 1910

INTRODUCTION

On appelle immunité cette propriété que possède l'organisme de rester invulnérable aux agents morbides. Le rôle défensif de l'organisme contre les microbes, les poisons et les venins est dévolu à des cellules spéciales, qui les absorbent et les détruisent.

Metchnikoff créa le mot *phagocyte* (φαγω, je mange; κυτος, cellule) en 1883,

pour désigner les cellules qui concourent à cette fonction.

Les cellules destinées à absorber des particules étrangères se retrouvent chez les animaux les plus primitifs. C'est chez ces animaux inférieurs que Metchnikoff étudia la digestion intracellulaire, dont la découverte le conduisit à celle du mécanisme de l'immunité et de l'immunisation chez les animaux supérieurs.

Nous allons étudier dans cette série de leçons le phénomène de la phagocytose et ses rapports avec la thérapeutique des maladies infectieuses. La découverte de la phagocytose appartient dans tout son ensemble à Metchnikoff. Nous en résumons l'histoire en quelques lignes.

Les recherches de Metchnikoff sur la digestion intracellulaire chez les Spongiaires, chez les Planaires et les Cœlentérés remontent à l'année 1877. Il les poursuivit jusqu'à la fin de l'année 1881, tantôt à Odessa, tantôt dans le sud de l'Italie. L'in-

flammation était alors considérée comme un trouble vaso-moteur. A la fin de l'année 1881, Metchnikoff, cherchant à interpréter la théorie de la diapédèse de Cohnheim, eut cette idée géniale que les leucocytes, dans l'inflammation, devaient sortir des vaisseaux pour jouer un rôle actif.

Il se procura des animaux qui ne possédaient ni vaisseaux ni système nerveux, et il chercha à reproduire chez eux des phénomènes identiques à la diapédèse. C'était à Messine, en 1882; Metchnikoff étudiait les larves d'étoiles de mer ou Bipinnaires, qui ont de 15 à 20 millimètres de longueur et sont très transparentes. Ayant pris dans son jardin de fines épines de rosier, il les implanta dans le tégument externe de ces larves : il observa que les cellules amiboïdes s'accumulaient autour des corps étrangers.

Au mois de mars 1883, Virchow vint à Messine pour se reposer quelques semaines. Metchnikoff répéta ces expériences devant lui et lui exposa ses idées originales sur l'inflammation : les globules blancs, qui sortent des

vaisseaux pendant l'inflammation, n'auraient-ils pas comme rôle la destruction des microbes, par un procédé analogue à la digestion intracellulaire des protozoaires? Virchow répondit: « C'est précisément le contraire que nous enseignons; les leucocytes servent de véhicule aux microbes; répétez vos expériences et ne vous engagez pas davantage sans circonspection. » Virchow, de retour à Berlin, cita dans une conférence les travaux de Metchnikoff et dit combien ses découvertes lui semblaient dignes d'intérêt. Les paroles de Virchow furent pour Metchnikoff un puissant encouragement. Il poursuivit ses recherches avec ardeur et établit bientôt après la théorie de la phagocytose.

Au moment où Metchnikoff découvrit la digestion intracellulaire chez les Invertébrés, la thérapeutique bactérienne était encore inconnue. Robert Koch, qui s'était fait remarquer, en 1876, par la découverte des spores de la *bactéridie charbonneuse*, étudiait les septicémies expérimentales de certains animaux, notamment la souris et le lapin, et poursui-

vait ses recherches sur le charbon bactéridien ; il venait de démontrer, chez le mouton, la possibilité de la contagion par l'intestin. C'est à la même époque qu'il découvrit les cils des microbes mobiles et leur coloration.

Pasteur, déjà célèbre par ses travaux sur les fermentations, sur les maladies des vers à soie, sur le charbon et sur le choléra des poules, découvrit, en 1879, le vaccin du choléra des poules et, en 1881, le vaccin du charbon.

La même année, Koch exposa, au Congrès de Londres, sa technique de l'isolement des espèces microbiennes par la culture sur les milieux solides, laquelle fut immédiatement adoptée par tous les bactériologistes. A la même époque, Weigert enseignait la coloration des bactéries avec les couleurs d'aniline.

Koch a été, par sa technique, le véritable fondateur de la bactériologie médicale, de même que Pasteur, par sa découverte des vaccins du choléra des poules et du charbon, doit être considéré comme le fondateur de la thérapeutique bactérienne.

Le 24 mars 1882, Koch annonça la découverte sensationnelle du bacille de la tuberculose, qu'il avait mis en évidence par un nouveau procédé de coloration; la découverte simultanée d'un milieu de culture spécial pour ce bacille, le sérum sanguin gélatinisé, et celle de la production de la tuberculose expérimentale par l'inoculation de cultures pures aux animaux.

J'avais commencé moi-même mes études médicales en novembre 1877. La pustule maligne était fréquente en Champagne. Mon père, professeur d'anatomie à l'École de médecine de Reims, me montra, dès mon entrée dans les hôpitaux, la bactéridie charbonneuse dans la sérosité de la pustule maligne et, peu avant la mort, dans le sang. Il avait alors obtenu un certain nombre de guérisons dans des cas de pustule maligne en injectant tout autour de la lésion initiale, dans l'épaisseur des tissus, de la liqueur de Labarraque[1].

1. J'ai constaté ultérieurement que l'action microbicide de la liqueur de Labarraque pure est égale à celle de la solution aqueuse de sublimé à 1 p. 100.

(hypochlorite de soude et chlorure de sodium).

En 1880, je créai à Reims un petit laboratoire de micrographie et je commençai à étudier l'histologie du cancer. Devenu externe des hôpitaux de Paris, en 1881, j'occupai les loisirs que me laissait la préparation de l'internat à étudier l'histologie normale et pathologique ainsi que la bactériologie de quelques maladies infectieuses, notamment l'érysipèle. Nommé interne à la fin de l'année, j'entrepris à l'hôpital Tenon, dans les laboratoires du service de mon maître, le Dr Just Lucas-Championnière, des recherches sur les microbes de la suppuration, que venaient d'étudier Ogston et Rosenbach, et sur le bacille tuberculeux. Je possède encore des photographies de mes premières préparations, où l'on voit des microbes inclus dans des globules blancs. La recherche du bacille de Koch était difficile, car on avait peine à se procurer à Paris les réactifs nécessaires.

J'étudiai simultanément les septicémies chirurgicales, le charbon, et la production

expérimentale de l'arthrite tuberculeuse sur les animaux. Un premier mémoire, que j'adressai au *Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, en novembre 1882, fut considéré comme subversif et resta inédit; je venais de partir pour le service militaire.

Je poursuivis ces recherches en 1884 à l'hôpital Beaujon. Koch venait d'annoncer, en 1883, la découverte du bacille virgule du choléra. J'eus la chance d'obtenir d'un fragment d'intestin grêle, fraîchement recueilli dans un cas de choléra foudroyant, une culture presque pure de bacilles virgule, la première observée en France.

J'avais apporté cette pièce au professeur Cornil. Il m'ouvrit son laboratoire de bactériologie, où Babès m'enseigna la technique des cultures microbiennes sur les milieux solides, d'après Robert Koch.

J'étudiai, la même année, l'infection typhique sur des coupes microscopiques. J'ai observé, en particulier, un cas où le rein était rempli de zooglées de bacilles d'Eberth. Je fis

peu après, avec le professeur Cornil, des cultures pures du suc de la rate dans la fièvre typhoïde et j'étudiai sur des pièces histologiques la phlébite staphylococcique de la veine ophthalmique et du tissu caverneux, dont je venais d'observer deux cas mortels dans le service de mon maître Léon Labbé.

Ma thèse sur le choléra asiatique, de juillet 1885, élucida quelques points encore obscurs de l'évolution du choléra chez l'homme et de la maladie expérimentale chez le cobaye : présence du bacille virgule et de quelques microbes de l'intestin, dans le sang et les viscères des cholériques ; — transformation du bacille virgule de Koch en granules dans les vieilles cultures ; — démonstration de ce fait que, dans l'expérience de Koch sur la teinture d'opium, l'action favorisante sur l'infection cholérique est exercée par l'alcool seul de cette teinture et nullement par l'opium.

En 1886, de retour à Reims, où j'avais à ma disposition le matériel pathologique considérable de l'Hôtel-Dieu, je me créai un laboratoire privé de bactériologie et je con-

tinuai mes recherches sur les maladies infectieuses. C'est la même année que je fis mes premières observations sur le microbe du cancer : je les relatai dans un pli cacheté, déposé le 16 août 1886 à l'Académie des Sciences. Je fis aussi une série de recherches expérimentales sur le virus rabique, sur l'inoculation du tétanos aux animaux et sur les bactéries de la gangrène gazeuse chez l'homme. J'ai coloré sur les coupes et j'ai cultivé le gros bacille anaérobie de cette maladie, qui a été nommé depuis bacillus perfringens.

J'étudiai aussi, dans mon laboratoire, toutes les espèces microbiennes déjà connues, sans oublier les moisissures, les ferments et notamment les levures de bière et de vin. J'ai donné le premier, en 1888, dans une lecture à l'Académie de Médecine, la démonstration de l'identité étiologique de la fièvre puerpérale, de l'érysipèle et des abcès à streptocoques. C'est également en 1888 que je fis mes premiers essais de vaccination anticancéreuse. Mes recherches sur les bactéries de l'urine, en 1888-89, ont été résumées

dans le livre du professeur Cornil. En 1890, je fis à l'Académie de Médecine une lecture sur l'étiologie de la fièvre typhoïde et sur plusieurs épidémies survenues dans la campagne rémoise à la suite de l'infection de l'eau par le bacille typhique et par des matières organiques.

Dès que Robert Koch eut annoncé la découverte de la tuberculine, je cherchai à me procurer un premier échantillon de ce liquide, alors mystérieux, dont j'étudiai les effets sur de nombreux cas de tuberculose cutanée et chirurgicale. En 1891, j'étudiai l'actinomycose chez l'homme et, en 1892, j'entrepris des recherches originales sur la sélection des levures de champagne et sur l'importance de cette sélection dans la vinification.

Behring et Kitasato venaient d'annoncer la découverte des sérums antitoxiques (1890) qui fut appliquée par Roux, en 1893, au traitement de la diphtérie chez l'enfant, puis, en 1895, par Nocard et Roux, à la vaccination préventive contre le tétanos, et par Calmette à la vaccination antivenimeuse. Mes re-

cherches furent, à cette époque, momentanément interrompues, par suite de la création de ma nouvelle clinique et du transfert de mes laboratoires de Reims dans mon Institut de la rue Piccini, à Paris.

C'est dans ces laboratoires que j'ai réussi, en 1899, à découvrir la substance immunisante de la levure de bière, et, l'année suivante, à cultiver le microbe du cancer.

Je me suis aussi rendu compte, petit à petit, que la théorie cellulaire de l'immunité, telle que l'avait conçue Metchnikoff, était la théorie qui fût la seule conforme à mes observations cliniques de tous les jours.

Et si le problème de l'immunité était demeuré pendant si longtemps très obscur, c'était à cause de l'interprétation de certains phénomènes, dits humoraux, qu'avait soutenus avec ténacité l'école allemande, et particulièrement Ehrlich, de Francfort. La théorie humorale ne serait d'ailleurs parvenue qu'à obscurcir entièrement la question, si Metchnikoff n'avait pas victorieusement démontré, grâce à une technique admirable,

que la solution du problème résidait uniquement dans la phagocytose.

J'ai ainsi vécu depuis mes premières années d'études médicales dans cette atmosphère d'espérances que renouvelaient incessamment les découvertes des créateurs de la thérapeutique bactérienne, Koch, Pasteur et leurs élèves.

Je me suis permis de rappeler mes travaux bactériologiques à côté des leurs afin de démontrer que j'étais préparé, dès le début de ma carrière, à les comprendre, à les interpréter et à en déduire toutes les conséquences thérapeutiques qu'ils pourraient comporter.

Nous allons continuer l'étude de la phagocytose, d'après les recherches de Metchnikoff.

Nous étudierons d'abord la digestion intra-

cellulaire chez les animaux inférieurs et chez les vertébrés. Après avoir décrit la fonction des cellules auxquelles est dévolue la protection de l'organisme contre les poisons et les microbes, nous examinerons le rôle des phagocytes dans l'état de santé, c'est-à-dire la physiologie des phagocytes, laquelle a été beaucoup moins étudiée que leur rôle dans l'immunité.

Nous aborderons ensuite la découverte mémorable, faite par Metchnikoff et son élève Bordet, en 1895, des substances solubles immunisantes qui, dans l'immunisation, affaiblissent la vitalité des bactéries et les préparent à la digestion intracellulaire.

On sait que la découverte de ces sécrétions phagocytaires, ou anticorps, a permis d'analyser des phénomènes biologiques jusqu'alors inexplicables et de créer de nouvelles méthodes de diagnostic clinique, basées sur des réactions humorales d'une délicatesse et d'une précision remarquables.

C'est en 1899 qu'ayant remarqué les dé-

convenues de presque toutes les tentatives de sérothérapie animale, j'ai décidé de ne pas m'engager dans le chemin où s'attardaient tant de savants. La sérothérapie avait donné en quelques années ce qu'elle pouvait donner. La médication antifuronculeuse par la levure de bière était alors en vogue. J'ai réussi à isoler le principe actif de la levure de bière et je me suis rendu compte que cette substance thérapeutique agissait en stimulant la phagocytose. J'ai poursuivi mes recherches dans cette voie, qui m'a conduit à concevoir une méthode thérapeutique nouvelle contre les maladies infectieuses.

Cette nouvelle méthode est basée sur la stimulation des phagocytes par des colloïdes d'origine organique, qui agissent à titre polyvalent contre la plupart des maladies aiguës, et que l'on rend actifs contre les autres infections en les combinant avec un vaccin spécifique.

Je vais vous exposer comment j'ai appris à mobiliser l'armée des phagocytes et à les diriger contre les virus et les microbes.

Les résultats remarquables que je résumerai dans ces trop courtes leçons justifieront cet axiome : *La phagocytose est la clé de la thérapeutique.*

PREMIÈRE LEÇON

LA PHAGOCYTOSE

Découverte de la digestion intracellulaire.

Metchnikoff, étudiant l'appareil digestif des Spongiaires, des Planaires et des Cœlenterés, découvrit, en 1877, la digestion intracellulaire. Il est facile de faire l'expérience suivante : faites absorber à des Planaires, petits invertébrés presque transparents, du sang d'oiseau défibriné et additionné de grains de carmin; on retrouve au bout de quelques instants, par dissociation ou bien, après fixation, sur les coupes, les grains de carmin et les hématies nucléées dans l'intérieur des cellules épithéliales de l'intestin, qui les englobent et les

digèrent. La digestion intracellulaire se fait d'une manière identique chez les animaux unicellulaires, tels que les Amibes. Il est facile de voir, dans une culture mixte des Amibes de la dysenterie et du bacterium-coli, les Amibes, dont les mouvements sont incessants, englober et digérer le microbe. Les mouvements des Amibes sont très actifs dans les préparations fraîches de la dysenterie amibienne du chat, que m'ont confié M. Mesnil, de l'Institut Pasteur, et son élève, M. Delanoë. Ce sont ces mouvements incessants des Amibes qui ont été considérés comme le type des mouvements sarcodiques des cellules contractiles, que l'on nomme *mouvements amiboïdes*. Nous emploierons ce terme pour désigner les mouvements actifs des phagocytes.

Metchnikoff étudiait la digestion cellulaire des Amibes et des cellules intestinales de quelques animaux inférieurs, lorsqu'il eut cette intuition que des phénomènes analogues devaient se produire dans le mésoderme des animaux transparents qui ne possédaient

ni vaisseaux, ni système nerveux. Il avait été frappé par la découverte du phénomène de la diapédèse, c'est-à-dire l'issue des leucocytes au travers des parois des capillaires dans l'inflammation; mais la théorie de Cohnheim lui semblait inexacte. Les leucocytes qui sortaient des vaisseaux enflammés n'étaient-ils pas destinés à jouer un rôle actif dans ce phénomène encore inexplicable et que l'on considérait comme un trouble vaso-moteur? Metchnikoff, qui se trouvait à Messine, — c'était en décembre 1882, — eut l'idée d'implanter dans le tégument externe de larves d'étoile de mer, ou Bipinnaires, de fines épines de rosier. Ces larves étant transparentes, il vit les cellules amiboïdes du mésoderme s'accumuler autour du corps étranger. Il avait ainsi reproduit un phénomène identique à celui de la diapédèse, sur des animaux dépourvus de vaisseaux et de nerfs, et chez lesquels on ne pouvait pas invoquer les phénomènes vaso-moteurs.

J'ai déjà dit que le professeur Virchow, devant qui Metchnikoff reproduisit, en 1883,

cette expérience, lui conseilla de poursuivre ces observations, qu'il considérait comme très remarquables. Metchnikoff étudia les cellules amiboïdes du mésoderme chez les invertébrés. Il remarqua que ces cellules, aussi bien que les Amibes et les cellules intestinales des Planaires, sécrétaient dans leur intérieur un ferment analogue aux diastases et à la trypsine, et capable de dissoudre les parcelles nutritives solides ou bien les microbes incorporés. Metchnikoff a démontré depuis que l'expérience du déplacement des cellules amiboïdes mésodermiques se réalise très bien chez un petit crustacé d'eau douce, la Daphnie, lorsque l'on ampute son extrémité caudale. Des phénomènes analogues s'observent sur les Plasmodes des Myxomycètès, parasites de certains détritus végétaux et minéraux, qui se rencontrent particulièrement dans les tanneries.

Ces Plasmodes sont composés d'une substance gélatineuse amorphe où l'on observe de nombreux noyaux, et présentent dans leur masse des mouvements identiques à ceux

des Amibes. Certains d'entre eux se cultivent, comme des Amibes, sur des milieux pauvres, où végètent, pour les nourrir, certains microbes. Les Plasmodes particulièrement émettent des prolongements dans l'obscurité. Ils englobent et digèrent, comme les Amibes, les particules destinées à les nourrir.

Lorsqu'un Plasmode, après avoir donné de longs prolongements, est exposé à une lumière vive, ou lorsqu'on le met en contact avec une solution acide, sucrée ou saline, ces prolongements se rétractent très vite. Un Plasmode neuf, par exemple, se rétracte en présence d'une solution de glucose à 0,25 p. 100. Ce même plasmode cependant (nous verrons quelle importance a ce phénomène dans ses rapports avec l'immunisation des animaux supérieurs contre les poisons et les toxines) peut être accoutumé à vivre dans une solution de glucose à 2 p. 100, qui est 8 fois plus concentrée.

Un tel Plasmode, accoutumé à vivre en présence du glucose, présente alors la parti-

cularité de se rétracter au contact de l'eau pure. C'est un exemple d'immunisation contre une substance soluble, primitivement nocive.

On rencontre chez certains invertébrés, par exemple chez les myriapodes, de grandes cellules amiboïdes polynucléées, qui se meuvent dans leur cavité cœlomique; ces cellules amiboïdes se rapprochent des plasmodes et englobent des particules graisseuses, très brillantes à l'éclairage parabolique. De grandes cellules amiboïdes polynucléées se trouvent également dans le cœlome de la salamandre.

Le ver de terre (Allobophora fœtidus) et la plupart des invertébrés contiennent, outre les cellules amiboïdes du cœlome, des cellules migratrices géantes qui absorbent, jusqu'à en être remplies complètement, toutes les particules solides qui ne peuvent pas servir à la nutrition; elles sortent alors par les stomates cutanés et entraînent avec elles ces corps étrangers, qui sont ainsi expulsés au dehors. C'est le même phénomène que nous

observons dans le blanchiment des cheveux, tel que l'a découvert Metchnikoff.

Nous avons trouvé dans le cœlome d'un ver de terre des cellules amiboïdes rayonnées à longs tentacules mobiles. Ces tentacules vont saisir à distance les particules nutritives à l'exemple des filaments des cellules digestives des Actinies, qui vident la carapace d'une crevette de tout son contenu, en pénétrant à travers les segments interchitineux.

L'englobement des particules solides et leur digestion intracellulaire s'étudie très bien chez de gros infusoires, comme les Paramœcies, qui se rencontrent fréquemment dans les eaux stagnantes riches en végétaux et en algues (chlorophycées). Les Paramœcies présentent une extrémité buccale garnie de cils vibratiles où sont absorbés les grains de carmin, dont la matière colorante, pendant la digestion, produit une coloration vitale du noyau et du nucléole.

La phagocytose des grains de carmin s'étudie très facilement dans le cœlome de la salamandre.

Si l'on injecte dans la cavité péritonéale de la salamandre une émulsion de grains de carmin, la phagocytose commence au bout de quelques heures. Le phénomène est particulièrement intéressant après 24 ou 48 heures. Si l'on fait des prélèvements successifs du liquide cœlomique, on constate que le nombre de grains de carmin libres diminue rapidement. Au bout de 24 heures, ils sont presque tous englobés par les cellules amiboïdes. Certains phagocytes sont entièrement bourrés de grains de carmin et présentent, à l'éclairage parabolique, une couleur rouge vif. A partir du 3e jour, la digestion de grains de carmin commence et l'on observe, à côté de grains bien colorés, d'autres grains roses ou même tout à fait décolorés.

La décoloration des grains de carmin dans les phagocytes du cœlome de la salamandre est très remarquable et peut être enregistrée avec précision sur les plaques autochromes de Lumière.

Au bout de quelques jours, on trouve en-

core des phagocytes remplis de grains de carmin; mais ils ont perdu leur couleur et présentent, à l'éclairage parabolique, l'aspect des granulations brillantes et légèrement jaunâtres des leucocytes éosinophiles de l'homme ou du cobaye. La phagocytose et la décoloration des grains de carmin peuvent être également étudiées chez le cobaye; mais l'englobement se produit beaucoup plus vite que chez la salamandre, et on observe déjà au bout de 48 heures, à côté des leucocytes remplis de grains de carmin d'un rouge vif, d'autres leucocytes remplis de grains de carmin décolorés par suite de l'oxydation intracellulaire.

Les phagocytes bourrés de grains de carmin sont généralement immobiles, tandis que les cellules amiboïdes qui n'en ont pas absorbé ont conservé tous leurs mouvements. On est frappé de cette particularité dès le premier examen. Les mouvements amiboïdes des phagocytes de la salamandre sont très faciles à observer à la température du laboratoire; pour les leucocytes du cobaye et de l'homme, il faut chauffer la pla-

tine du microscope et la préparation par le rayonnement d'une lampe électrique à incandescence de 16 bougies. Il est facile d'obtenir, après quelques tâtonnements, la température favorable, qui est de 38° environ.

Cette immobilité des phagocytes, pendant la digestion des particules qu'ils ont englobées, est un phénomène très remarquable. Les cellules amiboïdes auxquelles est dévolu le rôle d'absorber et de dissoudre les microbes se présentent, comme beaucoup d'animaux inférieurs, sous deux aspects bien distincts : l'état d'activité et l'état de repos.

Par exemple, une anémone de mer, fixée sur un rocher, étale ses tentacules jusqu'au moment où elles saisiront une crevette : la corolle vivante se referme sur sa proie et l'actinie reste immobile ; elle ne s'ouvre qu'au moment où elle rejette au dehors, vidée par ses filaments mésentériques, la carapace chitineuse du petit crustacé.

Nous reviendrons sur ce phénomène de l'inaction des phagocytes pendant la période

de digestion, lorsque nous étudierons le mécanisme de l'immunité.

Besredka a imaginé, à ce propos, une expérience très démonstrative. Le cobaye résiste très bien à l'injection péritonéale d'une certaine quantité de poudre de trisulfure d'arsenic, sel peu toxique et d'une couleur orangée : les leucocytes englobent les grains de trisulfure d'arsenic et le transforment en un sel soluble non toxique, qui est éliminé par les émonctoires naturels. Si l'on injecte 24 heures auparavant dans le péritoine de l'animal une certaine quantité de poudre de carmin, les leucocytes, bourrés de ces grains, sont devenus immobiles et inactifs ; ils n'absorbent pas les grains de trisulfure d'arsenic et l'animal succombe à l'intoxication arsenicale.

Le même phénomène se produit pour les microbes : les leucocytes du péritoine du cobaye englobent très rapidement le Streptocoque pyogène et le Proteus vulgaris, lorsque ces microbes sont injectés à deux animaux différents. Lorsqu'on injecte à un cobaye neuf

une grande quantité de culture de streptocoque, certains de ces microbes réussissent à échapper aux phagocytes et s'entourent d'une gaine protectrice. Si l'on injecte alors dans le péritoine de l'animal une culture de Proteus vulgaris, les phagocytes englobent ce microbe et deviennent inactifs à l'égard du streptocoque, dont la multiplication tue l'animal[1].

On observe fréquemment dans les suppurations chroniques cette paresse des leucocytes. Les malades atteints de ces suppurations peuvent présenter 40 000 leucocytes polynucléaires, qui sont les phagocytes les plus actifs, c'est-à-dire 40 000 microphages, par millimètre cube; ces microphages, fatigués et paralysés par la quantité de toxines et de microbes qu'il leur faut détruire chaque jour, finissent par s'épuiser, deviennent inactifs et le malade succombe.

Lorsqu'on étudie la digestion intra-cellulaire des microbes englobés, on constate qu'au bout de très peu de temps ils deviennent

1. E. Metchnikoff, *L'Immunité*, p. 176.

transparents, et que leur affinité pour les couleurs d'aniline se modifie. Si l'on étudie la digestion de la bactéridie charbonneuse dans les cellules lymphatiques de la grenouille, on constate que, peu de temps après leur pénétration dans les leucocytes, les bactéridies se colorent encore par la méthode de Gram. Plus tard, elles cessent de conserver le violet après l'action de l'iode et on ne peut plus les mettre en évidence que par les colorants simples (fuchsine ou bleu de méthylène). Les spores résistent davantage. Lorsqu'on fait phagocyter des spores charbonneuses par les leucocytes de la grenouille, ces spores résistent longtemps à la destruction intracellulaire. Si l'on recueille dans une pipette stérilisée une certaine quantité de plasma contenant de ces leucocytes chargés de spores du charbon, les spores germent, les bactéridies perforent les leucocytes morts et se développent dans le liquide.

La digestion leucocytaire des microbes s'observe très bien chez les animaux infé-

rieurs, particulièrement dans la maladie des Daphnies, décrite par Metchnikoff. Les Daphnies, petits crustacés d'eau douce, sont fréquemment infectées par des Blastomycètes. Les spores du parasite, très acérées, sont avalées avec la nourriture et perforent l'intestin; les leucocytes les entourent et les absorbent. La spore, douée d'une membrane résistante, s'échancre sous l'influence du ferment leucocytaire, puis elle se fragmente et se transforme en granulations brunâtres. Les Daphnies dont les phagocytes ont digéré les spores de blastomycètes sont immunisées. Chez celles où les spores n'ont pas été saisies par les leucocytes, elles donnent naissance à toute une génération de cellules bourgeonnantes, dont les sécrétions repoussent les leucocytes, les tuent et les dissolvent. Les Blastomycètes envahissent l'organisme privé de ses moyens de défense, et l'animal succombe.

Les phagocytes de la larve du scarabée Rhinocéros, qui sont inactifs contre le vibrion cholérique, englobent et digèrent très vite les bacilles du charbon et de la diphtérie; or,

le plasma de ces larves, séparé de l'organisme, est un milieu de culture excellent pour le bacille charbonneux comme pour le vibrion cholérique.

On observe très facilement la résorption des globules rouges de l'oie par les phagocytes des larves du hanneton.

Beaucoup de microbes, pendant la digestion phagocytaire, perdent leur forme et se changent en granules. Cette transformation est très remarquable pour le bacille tuberculeux aviaire, lorsqu'on étudie sa phagocytose dans le péritoine du cobaye après injection préalable de 2 centimètres cubes d'une solution concentrée de colloïdes phagogènes. Au bout de 24 heures déjà certaines races de bacilles sont transformés en granules, dans l'intérieur des phagocytes.

Les microphages et les macrophages.

Lorsque, dans l'étude de la phagocytose, on passe des invertébrés aux vertébrés, on constate que les cellules amiboïdes défensives,

au lieu d'appartenir à un seul type, se divisent en deux catégories bien distinctes : 1° les leucocytes du sang, particulièrement les cellules dites polynucléaires, auxquelles Metchnikoff a donné le nom de *microphages* ; 2° les cellules amiboïdes des espaces interlymphatiques, auxquelles Metchnikoff a donné le nom de *macrophages*.

Les macrophages des espaces interlymphatiques sont le stade adulte des lymphocytes et des grands mononucléaires du sang. On constate, à l'éclairage parabolique, que les lymphocytes et les mononucléaires du sang ne contiennent dans leur protoplasma qu'un petit nombre de granulations phagocytées[1]. Au contraire, les microphages ou leucocytes polynucléaires, qui paraissent se former dans la moelle des os, ont des mouvements amiboïdes très actifs. Les microphages prennent le caractère de cellules granuleuses parce qu'ils englobent les particules mobiles

1. *Revue crit. de méd. et de chir.*, 1909, p. 220. Résumé des plis cachetés Nos 7452 et 7470, déposés à l'Académie des Sciences le 24 février et le 1er novembre 1909.

du plasma. Ces particules mobiles du plasma ne peuvent être étudiées que vers l'heure de midi, avec le condensateur parabolique de Zeiss, éclairé par la lumière solaire. On suit alors très bien les mouvements amiboïdes des leucocytes de l'homme ; le protoplasma s'allonge, le noyau, qui est très malléable, se dirige du même côté, et à sa suite un véritable torrent de granulations mobiles intra leucocytaires. Les granulations du plasma apparaissent bien plus nombreuses à la lumière solaire qu'à la lumière artificielle. Je les ai nommées *bioblastes*. Les leucocytes de l'homme, séparés par centrifugation, restent vivants pendant plusieurs heures dans l'eau salée isotonique, et leurs propriétés phagocytaires se manifestent avec toute leur intensité lorsqu'on les place de nouveau dans leur milieu favorable, le sérum sanguin.

Lorsqu'on isole des leucocytes mononucléaires de la leucocythémie splénique, on constate que ces leucocytes, qui n'ont pas atteint le stade de complet développement,

sont inactifs en présence des microbes les plus facilement phagocytés.

Metchnikoff a démontré que les microphages jouent le rôle principal, sinon exclusif, dans la phagocytose des microbes des maladies aiguës, ainsi que dans la destruction des toxines, des venins, des poisons végétaux et minéraux.

Les macrophages sont les cellules amiboïdes des espaces interlymphatiques. Les macrophages sont le plus souvent inactifs en présence des microbes des maladies aiguës. Ils englobent, au contraire, les microbes de quelques maladies chroniques : par exemple, chez l'homme, le bacille tuberculeux, le bacille du rhinosclérome, le bacille lépreux, le microbe du cancer ; mais leur ferment cellulaire est incapable de digérer complètement le bacille pathogène. C'est ainsi que se produisent les accidents des maladies chroniques, dont plusieurs, notamment le rhinosclérome, la lèpre et le cancer, sont caractérisées par la symbiose des macrophages et du microbe pathogène.

Ce sont donc les microphages qui absorbent et digèrent la bactéridie charbonneuse, les microbes des suppurations, le bacille typhique et presque tous les microbes des maladies aiguës, tandis que les macrophages englobent le bacille tuberculeux, le bacille de la lèpre, le bacille du rhinosclérome et le microbe du cancer; ce sont eux aussi qui réagissent contre le streptothrix de l'actinomycose, lorsqu'il n'y a pas suppuration, et contre le spirille de la syphilis.

Nous avons vu que les grandes cellules amiboïdes des vers de terre, qui sont des macrophages, parcourent les espaces cœlomiques en englobant les particules étrangères qu'ils rencontrent, et s'échappent au dehors avec leur contenu au travers des stomates cutanés.

Metchnikoff a démontré que le blanchiment des cheveux se fait par un processus analogue. Des macrophages, parcourant la cavité médullaire du cheveu et les interstices de ses couches concentriques, se chargent de grains de pigment, qu'ils portent

au dehors. Dans l'expérience de la phagocytose du bacille tuberculeux aviaire chez le cobaye, préparé par l'injection préalable de colloïdes phagogènes, ce sont les macrophages accourus dans le péritoine qui englobent les bacilles pour les transformer en granules et pour les digérer. Dans la phagocytose des trypanosomes, on observe également, chez le cobaye, leur transformation en granules comme premier stade de destruction.

Les macrophages ont aussi pour fonction, chez les animaux supérieurs, la destruction des cellules altérées et devenues caduques. C'est ainsi qu'on observe la digestion des cellules nerveuses corticales du cerveau dans la paralysie générale, et la digestion des cellules sécrétoires du rein dans la néphrite interstitielle. Mais les macrophages n'englobent et ne détruisent que les cellules altérées par l'action de certaines toxines et de certains poisons. Ils ne jouent aucun rôle dans la genèse des accidents et débarrassent l'organisme des détritus cellulaires. Les désordres observés dépendent, non pas de la phagocytose

des cellules altérées, mais des causes qui les ont détruites. C'est ainsi que dans de belles préparations de M. Masson, de l'Institut Pasteur, vous constaterez, dans les tubes séminifères d'un épidydime atteint de lésions goutteuses, la phagocytose intense des spermatozoïdes par les macrophages. Sur un autre point de la préparation, on observe la phagocytose des cristaux d'acide urique par des cellules géantes, qui ne sont autres que des macrophages polynucléés.

J'ai démontré, à propos de l'étiologie du cancer, que les cellules néoplasiques, aussi bien les cellules épithéliales de l'épithélioma et du carcinome, que les cellules d'origine conjonctive qui forment les tumeurs mésodermiques, renfermaient dans leur intérieur, et particulièrement dans leur noyau, le microbe pathogène.

Le microbe du cancer, qui pénètre difficilement dans les cellules saines, est au contraire absorbé dans leur protoplasme après qu'elles ont été le siège d'une irritation préalable. Les cellules qui, dans l'état phy-

siologique, sont trop différenciées pour remplir le rôle de phagocytes, récupèrent cette propriété lorsqu'elles sont en état d'irritabilité. Ces cellules irritées viennent-elles à se trouver en contact avec le micrococcus néoformans, elles récupèrent les propriétés amiboïdes qu'elles possèdent dans l'endoderme et le mésoderme des animaux inférieurs. Le microbe pénètre dans le protoplasma, puis dans le noyau de la cellule, et provoque sa multiplication comme le spermatozoïde provoque la segmentation de l'ovule. Mais la multiplication des cellules cancéreuses aboutit à des néoformations désordonnées et atypiques.

Nous arrivons ainsi à cette double conception, que les maladies infectieuses aiguës sont caractérisées par une *absence de la fonction phagocytaire des microphages*, tandis que les maladies chroniques apparaissent comme *une altération et une déviation de la fonction phagocytaire des macrophages*.

DEUXIÈME LEÇON

LA PHAGOCYTOSE DANS SES RAPPORTS AVEC L'INFLAMMATION ET L'IMMUNITÉ

La vie n'est qu'une lutte perpétuelle de l'organisme contre les agents extérieurs. Parmi ceux-ci, les plus redoutables sont les infiniment petits, les microbes, qui pullulent à la surface de la peau, dans les cavités naturelles et dans le tube digestif. Heureusement les cellules épithéliales opposent une barrière puissante à leur pénétration. L'épiderme les rejette par la desquamation de sa couche cornée, et les cellules épithéliales cubiques et cylindriques des muqueuses leur sont impénétrables. La moindre fissure, ouvrant les réseaux lymphatiques, peut être le point de départ d'une infection grave. Le

germe pathogène est parfois introduit dans les tissus par une mouche charbonneuse, par les moustiques, par les puces, qui contribuent à la propagation de la peste. Quelquefois aussi, les microbes se développent dans un cul-de-sac glandulaire superficiel. C'est ainsi que se produisent l'acné, le furoncle et l'anthrax. Le staphylocoque doré, qui existe presque toujours à la surface de la peau, se multiplie dans un follicule pilo-sébacé et pénètre dans le tissu cellulaire ambiant. Immédiatement, les leucocytes accourent par le phénomène de la diapédèse. Ils englobent quelques staphylocoques, mais ceux-ci, devenant plus nombreux, paralysent les leucocytes et dissolvent les tissus enflammés par leurs sécrétions où existe, à côté d'une toxine antileucocytaire, un ferment analogue à une diastase. Le pus, formé de leucocytes et de plasma, s'accumule dans la zone liquéfiée au centre de laquelle se produit, autour du follicule pilo-sébacé, une petite masse jaunâtre et sphacélée, le bourbillon. Le point culminant du furoncle se perfore,

le pus s'écoule; quelques jours après, le bourbillon s'élimine et la cavité se cicatrise. L'accident se réduit très souvent à cette inflammation locale. Le pus des suppurations aiguës est composé d'une masse de globules blancs en suspension dans une petite quantité de plasma.

On considère généralement les globules blancs du pus comme des cellules mortes. J'ai démontré que cette interprétation était inexacte[1]. Examinez à l'éclairage parabolique, et de préférence à la lumière solaire, du pus d'abcès chaud, fraîchement recueilli, et vous constaterez que presque tous les leucocytes présentent des mouvements intracellulaires actifs. Les bioblastes qui les remplissent se déplacent; si on laisse reposer la préparation pendant une demi-heure, à la température de 38°, on constate que la plupart des leucocytes présentent des mouvements amiboïdes aussi actifs que dans le plasma sanguin. Nous devons conclure que

1. *Revue crit. de méd. et de chir.*, 1909, p. 220

l'afflux des leucocytes a pour but l'expulsion des microbes qu'ils n'ont pas pu englober et de leurs toxines, hors de l'organisme. On sait le rôle protecteur des bourgeons charnus d'une plaie qui se cicatrise par seconde intention, contre les microbes pathogènes. Les anciens cliniciens conseillaient de ne jamais faire saigner ces plaies, lorsqu'on faisait le pansement. La moindre blessure de la barrière protectrice formée par les bourgeons charnus, qui sont infiltrés de leucocytes en migration vers la surface suppurante, exposait alors à des accidents infectieux.

Les leucocytes du pus, bien qu'ils aient conservé leurs mouvements amiboïdes, n'englobent pas le staphylocoque ; on sait aujourd'hui que le staphylocoque sécrète une substance nocive pour les leucocytes. Cette substance nocive se produit en abondance au début de l'infection ; c'est pourquoi les leucocytes du pus des abcès à staphylocoques contiennent rarement des microbes. On rencontre au contraire des streptocoques inclus dans les leucocytes du pus, quand l'infection

date déjà de plusieurs semaines, particulièrement dans les pleurésies à streptocoques.

Les accidents locaux peuvent se compliquer d'accidents généraux; quelquefois aussi, les accidents généraux précèdent les accidents locaux ou coïncident avec leur invasion : par exemple, dans l'érysipèle.

Les accidents généraux sont produits par la pénétration, soit des toxines microbiennes seules, soit des microbes qui franchissent la barrière leucocytaire et se disséminent dans le plasma. Lorsque la maladie se termine par la guérison, c'est que les leucocytes, d'abord paresseux, se sont accoutumés à absorber et à détruire les microbes et les toxines.

Dans cette lutte contre les infiniment petits, la victoire des leucocytes est la vie, leur défaite est la mort.

Le rôle des leucocytes dans l'immunité est facile à démontrer. Metchnikoff a signalé que la larve du scarabée Rhinocéros résiste à l'inoculation de la bactéridie charbonneuse, tandis qu'elle succombe à l'inoculation du bacille

virgule du choléra. Si l'on examine le plasma de ces larves, on constate que la bactéridie charbonneuse est rapidement englobée et digérée par les phagocytes, tandis que ces mêmes cellules sont inactives contre le bacille virgule du choléra, qui se développe à l'infini dans le plasma et détermine la mort.

Les macrophages du pigeon, qui est insensible à la tuberculose humaine, englobent et digèrent rapidement le bacille de Koch de provenance humaine, de même que les macrophages du péritoine du cobaye, lorsqu'ils sont stimulés par l'injection préalable de colloïdes phagogènes, transforment en granules et dissolvent le bacille de la tuberculose aviaire. Certains microbes cependant résistent à la destruction phagocytaire; c'est ainsi que le streptocoque pyogène, inoculé au cobaye, sécrète une sorte de capsule gélatineuse qui le protège contre l'action du ferment cellulaire. Chez la gerbille, petit rongeur d'Afrique, le bacille tuberculeux humain s'entoure de plusieurs zones cal-

caires concentriques, au centre desquelles il demeure virulent.

Il est facile de suivre chez le lapin la destruction des microbes non pathogènes. Si on inocule dans la veine de l'oreille une certaine quantité de culture de staphylocoque doré virulent, le lapin succombe en 2 ou 3 jours avec des abcès métastatiques dans tous les viscères, et le staphylocoque existe dans l'urine. Les leucocytes du pus, paralysés par la sécrétion du staphylocoque, se sont accumulés autour de chaque foyer microbien, mais ils n'ont pas englobé les staphylocoques. Si l'on injecte à d'autres lapins, dans la veine de l'oreille, une dose non mortelle de bacilles pyocyaniques ou bien une culture de micrococcus prodigiosus, on constate que, dans les premières heures, les microbes passent simultanément dans la bile et dans l'urine. J'ai entrepris ces expériences en 1887, après avoir observé un grand nombre de fois chez l'homme la présence de certains microbes pathogènes dans l'urine. Ce liquide doit être recueilli aseptiquement, après lavage

de l'urèthre avec une solution antiseptique, à la température de 40°. J'ai constaté dans un certain nombre de cas de furonculose et d'érysipèle, où il n'y avait aucune trace d'albuminurie, la présence du staphylocoque ou du streptocoque dans la vessie. J'ai observé en même temps que l'acidité de l'urine diminuait considérablement et qu'on y trouvait des substances toxiques. Chez le lapin, qui est peu sensible à l'inoculation d'une forte dose de micrococcus prodigiosus ou d'une faible dose de bacille pyocyanique, le passage des microbes dans la bile et dans l'urine cesse subitement, au bout de 12 à 18 heures. Tous les microbes qui restent dans la circulation (ce sont les plus nombreux) sont alors englobés par les leucocytes. Deux jours après, les leucocytes bourrés de microbes ne se rencontrent plus dans le plasma sanguin ; on ne les retrouve que dans la moelle des os, dans la rate et les organes lymphoïdes, où ils achèvent la digestion des parasites.

L'Immunité naturelle.

Dans les maladies aiguës, *l'immunité naturelle* est caractérisée par l'activité des phagocytes et par la digestion rapide des microbes pathogènes; *la réceptivité* est caractérisée par l'inaction des phagocytes.

La bactéridie charbonneuse, chez le mouton et le bœuf, n'est pas attaquée par les microphages; le bacille se développe dans le plasma sanguin et l'animal succombe. Au contraire, le chien, la poule et la grenouille, dans l'état physiologique, sont insensibles à l'inoculation de la bactéridie charbonneuse, qui devient immédiatement la proie de leurs microphages.

Roux et Yersin ont démontré que la souris et le rat supportent des quantités considérables de cultures diphtériques entières ou filtrées. Par exemple, le rat supporte en injection sous-cutanée une dose de toxine diphtérique capable de tuer plusieurs lapins. Il en est de même de l'injection intrapéri-

tonéale. Au contraire, l'introduction d'une faible dose dans le crâne détermine une paralysie totale, qui aboutit à la mort. Roux et Borrel ont conclu que si le rat ne meurt pas après l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique, c'est que celle-ci n'arrive pas au cerveau ; elle est arrêtée par les phagocytes.

A côté de l'immunité naturelle contre les microbes et les toxines, nous devons étudier l'immunité naturelle contre les poisons. La chèvre broute impunément la belladone; le lapin et le cobaye, qui sont très sensibles à l'action de la strychnine, supportent des doses considérables d'atropine ou d'opium.

Calmette a démontré qu'on pouvait injecter impunément au lapin 0 gr. 20 de sulfate d'atropine, c'est-à-dire environ 40 doses toxiques pour l'homme adulte.

Le mécanisme de cette immunité contre l'atropine est facile à démontrer. On saigne à blanc un lapin auquel on a injecté la veille dans la veine de l'oreille 0 gr. 20 de sulfate d'atropine et on sépare les leucocytes par centrifugation. Les leucocytes, desséchés

dans le vide, sont broyés avec de l'eau stérilisée. On y retrouve la presque totalité de l'atropine injectée. Il suffit d'injecter au chat, animal sensible à l'atropine, cette émulsion de leucocytes, pour déterminer des accidents caractéristiques. Le lapin résiste à l'action toxique de l'atropine parce que ses leucocytes ont la propriété d'englober très rapidement les sels d'atropine. Injectez au contraire directement dans le cerveau du lapin une faible dose de sulfate d'atropine, et l'animal succombe. Cette expérience est identique à celle de Roux et de Borrel sur le mécanisme de l'immunité du rat contre la toxine diphtérique.

Besredka a démontré — j'ai déjà cité cette expérience — que le cobaye supportait très facilement le trisulfure d'arsenic, sel d'une faible toxicité, parce qu'il est rapidement englobé par les phagocytes, dans l'intérieur desquels il se transforme en un sel non toxique, qui se détruit et s'élimine petit à petit.

Hornemann, après avoir injecté dans le

sang du lapin du saccharate de fer oxydé, étudia sa répartition dans l'organisme par la réaction histochimique du ferrocyanure de potassium. Il constata que le sel de fer était surtout absorbé par les microphages de la moelle des os et de la rate. Ces expériences sur l'immunité contre les poisons solubles confirment les expériences que nous avons résumées sur l'immunité contre les microbes.

Nous conclurons avec Metchnikoff que l'immunité naturelle contre les microbes et leurs toxines, contre les venins et contre les poisons végétaux ou minéraux, dépend exclusivement de la fonction phagocytaire. Les microphages absorbent les poisons solubles dans leur protoplasma comme de petites éponges, et le poison absorbé ne diffuse plus hors de la cellule, qui le transforme et le détruit lentement; les substances résiduales sont ensuite abandonnées par les microphages aux émonctoires naturels. L'*attraction* des microphages pour les poisons solubles comme pour les microbes caractérise *l'immunité*; leur *inertie* caractérise *la réceptivité*.

L'immunité naturelle s'observe pour chaque espèce animale à l'égard d'un certain nombre de poisons et de microbes. La chèvre, au moins à l'état sauvage, est réfractaire à la tuberculose, comme elle est réfractaire à la belladone, et les oiseaux sont réfractaires au charbon bactéridien; les bovidés, si sensibles au charbon symptomatique, sont réfractaires à la gangrène gazeuse, qui s'observe chez l'homme. L'homme, de son côté, est réfractaire à la plupart des maladies infectieuses des animaux, rouget du porc, péripneumonie, fièvre aphteuse, etc.; il est sensible au charbon bactéridien, à la morve, à l'actinomycose, à la rage.

Dans chaque espèce animale, la réceptivité aux virus pathogènes varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Chez l'homme, un grand nombre de sujets sont réfractaires à la tuberculose, particulièrement dans la race blanche. On a constaté de tout temps de nombreux exemples d'immunité naturelle contre la scarlatine, la variole, la fièvre typhoïde et aussi contre la malaria.

Le nègre, si sensible à l'infection tuberculeuse sous notre climat, est presque réfractaire, dans l'Amérique équatoriale, à la fièvre jaune, qui frappe surtout les Européens. Dans l'Afrique occidentale, il est à peu près insensible à la malaria et contracte la maladie du sommeil.

L'Immunité acquise.

L'immunité acquise est connue depuis la plus haute antiquité. L'immunité acquise est le résultat de l'immunisation. Les premiers exemples d'immunisation spontanée ont été constatés à propos des fièvres éruptives et notamment de la variole. On sait que des personnes atteintes d'une infection variolique légère sont généralement à l'abri d'une nouvelle infection. L'immunisation contre la variole est un exemple de l'immunisation spontanée, c'est-à-dire de l'immunité conférée par une première atteinte non mortelle d'un virus doué de propriétés vaccinales. L'immunisation spontanée s'observe égale-

ment après une atteinte bénigne de rougeole, de scarlatine et de fièvre typhoïde. Certains sujets atteints de furonculose peuvent se trouver vaccinés temporairement contre le staphylocoque. De même, l'érysipèle à répétition s'atténue presque toujours au bout d'un certain nombre de crises.

L'immunisation spontanée contre des poisons minéraux et végétaux, particulièrement contre ces derniers, s'observe chez certains animaux, qui s'accoutument petit à petit à ingérer des plantes toxiques.

Dès la plus haute antiquité, les esprits observateurs cherchèrent à produire artificiellement l'immunité, dont ils avaient des exemples journaliers. L'histoire de l'immunisation artificielle comprend trois périodes.

1° PÉRIODE EMPIRIQUE

La période empirique remonte aux temps les plus reculés. Le roi Mithridate (de 120 à 63 av. J.-C.) s'accoutumait à des doses pro-

gressives de poisons variés : d'où le mot mithridatisation.

Les montagnards de la Styrie s'accoutument depuis des siècles à l'absorption du sulfure d'arsenic ou réalgar.

Les indigènes de l'Afrique se vaccinent contre le venin des serpents en appliquant sur des scarifications cutanées une pâte composée de venin de serpent et de certains végétaux.

La vaccination contre la péripneumonie des bovidés se pratique depuis un temps immémorial chez les Maures de la Sénégambie, qui inoculent le suc du poumon d'un animal mort de cette maladie à la racine de la queue des animaux sains. Cette méthode était employée en France au XVIII[e] siècle.

La variolisation était employée dans des temps très reculés en Chine, en Perse et dans le Siam. L'inoculation préventive contre la clavelée des moutons est également très ancienne.

L'action préservatrice du cow-pox contre la variole était connue depuis des temps immémoriaux dans le Beloutchistan, où l'on

faisait traire les vaches atteintes de cow-pox par les enfants qui avaient des écorchures aux mains. En Angleterre, on connaissait, bien longtemps avant le XVIIIe siècle, l'immunité antivariolique chez les palefreniers contagionnés par les eaux des jambes du cheval et chez les trayeuses de vaches inoculées accidentellement du cow-pox.

2° PÉRIODE EXPÉRIMENTALE

La vaccination antivariolique et l'inoculation préventive du cow-pox n'étaient qu'une coutume empirique, lorsque Jenner, de 1781 à 1798, en étudia méthodiquement les résultats. Jenner fut l'apôtre et non l'inventeur de la vaccination antivariolique par le cow-pox.

3° PÉRIODE PASTORIENNE

Les recherches de Davaine, en 1863, sur la bactéridie charbonneuse et la découverte par Robert Koch, en 1876, de la spore du charbon firent entrer l'étude des maladies

infectieuses dans une nouvelle phase : la vaccination par des cultures microbiennes atténuées. C'est en 1879 que Pasteur découvrit, à la suite d'une circonstance toute fortuite et dont un esprit moins inventif n'eût pas tiré parti, le vaccin du choléra des poules. Lorsqu'en rentrant de vacances, Pasteur et ses collaborateurs, Chamberland et Roux, examinèrent les cultures qu'ils avaient laissées dans le laboratoire, ils constatèrent que ces cultures étaient devenues inoffensives. Pasteur eut l'idée géniale d'étudier l'action de ces cultures dépourvues de virulence : il constata qu'elles avaient la propriété de vacciner les animaux sains. C'est ainsi que Pasteur découvrit ces deux grands principes : 1° l'atténuation des virus; 2° les propriétés vaccinantes des virus atténués.

Pasteur, poursuivant ses recherches sur l'atténuation des virus, découvrit, en 1881, avec Roux et Chamberland, le vaccin du charbon et, en 1883, avec Thuillier, le vaccin du rouget du porc.

C'est à Pasteur également qu'appartient la gloire d'avoir découvert le vaccin de la rage.

Cette découverte fut provoquée, comme celle du vaccin du choléra des poules, par une circonstance à laquelle tout autre que Pasteur n'aurait attaché aucune importance. Pasteur était arrivé à créer, par des passages successifs chez le lapin, un virus rabique hypervirulent. Ce virus renforcé, lorsqu'on l'inocule dans le cerveau, tue le lapin en sept jours, tandis que le virus de la rage du chien le tue en quinze jours seulement. On sait que le microbe de la rage est encore inconnu. Roux, qui recherchait ce microbe, conservait aseptiquement des moelles rabiques suspendues dans des flacons stérilisés où il plaçait, pour absorber l'humidité, de la potasse caustique. Un jour Pasteur, voyant un garçon de laboratoire chargé de ces bocaux qu'il devait jeter, les fit placer dans son laboratoire pour en étudier le contenu. Les bocaux étaient datés : les moelles conservées depuis plus de vingt-huit jours avaient perdu toute virulence ; les moelles moins an-

ciennes possédaient une virulence atténuée, et les plus récentes une virulence normale. Pasteur inocula, de deux en deux jours, à des chiens, une émulsion de moelles très faiblement virulentes, puis des moelles de moins en moins anciennes et enfin la moelle d'un lapin rabique mort sept jours après l'inoculation du virus renforcé qu'il avait découvert. Les chiens ainsi traités résistèrent à l'inoculation de la rage des rues. Il fit sa première tentative de vaccination antirabique chez l'homme, après avoir pris l'avis du professeur Vulpian, sur le jeune berger Jupile, qui fut immunisé malgré la gravité de ses morsures. La méthode de Pasteur a sauvé des milliers d'individus, voués à une mort horrible. Ce n'est cependant qu'au bout de dix-sept ans que sa découverte fut acceptée à Berlin.

Je citerai, pour être bref, la vaccination contre le charbon symptomatique, découverte en 1883 par Arloing, Cornevin et Thomas; la vaccination contre la peste, découverte en 1895 par Yersin, Roux et Calmette, et la vaccination contre la péripneumonie des

bovidés à l'aide du virus filtré, et contenant le microbe, presque invisible, qui a été découvert par Roux, Nocard et Borrel en 1898.

D'autres tentatives analogues de vaccination par des cultures microbiennes, atténuées par l'action de la bile de bœuf ou tuées par la chaleur, ont été entreprises, en 1884, par Ferran, de Barcelone, contre le choléra, et, en 1896, par Pfeiffer et Kolle contre la fièvre typhoïde. En 1897, Hafkine reprit les expériences sur la vaccination antipesteuse et, en 1900, Wright prétendit avoir vacciné, contre la fièvre typhoïde, par un procédé analogue à celui de Pfeiffer et Kolle, les habitants de la ville de Ladysmith, alors assiégée par les Boers. Mais les résultats obtenus ne peuvent pas être considérés comme suffisamment démonstratifs. On peut faire la même critique au sujet de la bovovaccination de Behring par l'inoculation du bacille de provenance humaine.

La vaccination par les toxines microbiennes, c'est-à-dire par les injections d'un bouillon de culture, filtré et privé de bactéries,

a été obtenue pour la première fois en 1886 par Salmon et Smith contre le choléra du porc. Charrin réussit à vacciner, par cette méthode, des animaux contre l'infection pyocyanique. Chamberland et Roux préparèrent également des vaccins efficaces avec les toxines du vibrion septique et du charbon symptomatique.

La découverte de la tuberculine par Robert Koch, en 1890, marqua une nouvelle étape dans la thérapeutique bactérienne. La tuberculine a déterminé des accidents graves parce qu'elle a été expérimentée à des doses beaucoup trop considérables. Le phénomène de Koch, c'est-à-dire la réaction des tissus atteints de lésions tuberculeuses sous l'influence de l'injection d'une très petite quantité de tuberculine, a ouvert en thérapeutique bactérienne une voie nouvelle. La tuberculine fut prématurément condamnée; Verneuil l'a surnommée la Koch-ine. Nocard et Roux, après avoir reconnu la constance de l'élévation thermique provoquée par l'injection de la tuberculine chez les bovidés, appliquèrent

cette méthode au diagnostic de la tuberculose latente des vaches laitières. En 1891, Hellmann découvrit dans le bouillon de culture du bacille de la morve une toxine très voisine de la tuberculine : la malléine. Nocard démontra que l'épreuve de la malléine permettait de reconnaître chez le cheval et l'âne la morve latente.

Les recherches de V. Pirket, Wolff et Calmette aboutirent enfin en 1907 à la découverte de l'ophtalmo-diagnostic et du cuti-diagnostic de la tuberculose chez l'homme.

Sérothérapie.

A côté de la vaccination par les cultures microbiennes atténuées et par les toxines microbiennes, nous devons étudier la vaccination par le sérum des animaux immunisés. Behring et Kitasato constatèrent, en 1890, que le sérum sanguin des lapins immunisés contre les toxines tétanique et diphtérique neutralisait *in vitro* de grandes quantités de ces toxines. Ils remarquèrent ensuite que

l'injection du sérum d'un animal immunisé préservait un animal neuf. Roux, s'inspirant de ces recherches, réussit à préparer en 1893 un sérum antidiphtérique très actif. Il en fit l'application à la thérapeutique de la diphtérie chez l'enfant, et présenta, en 1894, au Congrès de Budapest, les résultats remarquables qu'il venait d'obtenir dans plus de 300 cas de diphtérie. Nocard et Roux, en 1895, réussirent à préparer le sérum antitétanique, qui est très actif à titre préventif, c'est-à-dire à la condition d'être injecté avant l'invasion du tétanos. Calmette prépara la même année le sérum antivenimeux.

La méthode de Behring et Kitasato fut essayée contre tous les microbes connus; les bactériologistes se rendirent compte, après de nombreux insuccès, qu'autant la préparation des sérums antitoxiques est facile si l'on suit une bonne technique, autant il est difficile d'obtenir des sérums antimicrobiens. C'est ainsi que la plupart des sérums antimicrobiens qui ont été expérimentés, le sérum antistreptococcique de Marmorek, le sérum

antigonococcique de Christmas, le sérum antipneumococcique de Vaillard, les divers sérums anti-staphylococciques, les sérums anticharbonneux, anticholériques et antipesteux sont doués d'un pouvoir thérapeutique très médiocre : ou bien ils n'ont aucune action appréciable, ou bien ils n'agissent qu'au début de l'infection et à la condition d'être injectés à des doses considérables. La spécificité des sérums antiméningococciques est encore plus problématique. La plupart de ces sérums agissent d'une manière identique, par injection intrarachidienne, parce que cette action consiste dans une simple stimulation des phagocytes par le sérum de cheval. Nous retrouverons cette action stimulatrice de certains sérums d'origine animale, en étudiant la vaccination du cobaye contre la péritonite typhique ou cholérique, par l'injection préventive de 2 cc. de sérum de cheval ou de sérum humain.

Ces tentatives multiples de sérothérapie ont mis en évidence des accidents jusqu'alors inconnus et nommés d'abord « accidents sé-

riques ». On a constaté qu'une seule injection de sérum animal pouvait provoquer de la fièvre, des érythèmes polymorphes, de l'urticaire et des douleurs articulaires. On a observé, en outre, que des malades, après avoir reçu en quelques semaines un certain nombre d'injections de sérum équin, présentaient des œdèmes, des thromboses et des accidents toxiques.

Nous étudierons ces accidents à propos de *l'anaphylaxie*, dénomination qui signifie le « contraire de la protection », et sous laquelle ils ont été groupés depuis les travaux des professeurs Richet et Portier.

Mécanisme de l'Immunisation.

Le mécanisme de l'immunisation est demeuré très obscur jusqu'à la découverte de certains anticorps par Metchnikoff et son élève Bordet, en 1895.

Le rôle des phagocytes est facile à mettre en évidence dans l'immunisation contre les poisons chimiques. Nous avons cité, à propos

de l'immunité naturelle du lapin contre l'atropine, le rôle des leucocytes, qui absorbent le poison injecté sous la peau et l'empêchent d'atteindre le cerveau. Il est facile de vacciner le lapin ou le cobaye contre l'arsenic. Besredka constata qu'en injectant au lapin des doses d'arsénite de potassium qui déterminent la mort en moins de 24 heures, les animaux présentent une diminution des leucocytes dans le sang, tandis que les doses non mortelles provoquent l'hyperleucocytose. Lorsqu'on possède des lapins vaccinés contre des doses mortelles pour le lapin neuf, si l'on injecte à la fois une dose toxique pour le lapin neuf à des lapins vaccinés et à des lapins neufs, ces derniers meurent avec hypoleucocytose et les premiers, qui survivent, présentent de l'hyperleucocytose. Si l'on saigne un de ces animaux à blanc, comme dans les expériences de Calmette sur l'atropine, on retrouve l'arsenic dans les leucocytes. Ces derniers agissent ainsi de la même manière dans l'immunité contre les poisons solubles et dans l'immunité contre les poisons peu

solubles, comme le trisulfure d'arsenic, expérimenté par Besredka.

Marchoux a démontré pour le lapin, animal très sensible au charbon, que, chez les sujets ayant reçu la veille du sérum anticharbonneux, l'introduction des bactéridies dans le péritoine est suivie de leur absorption immédiate par les leucocytes.

La vaccination contre les toxines microbiennes se produit par le même mécanisme que la vaccination contre les poisons minéraux solubles. Il en est de même de la vaccination contre certains virus inconnus, comme la vaccination contre la rage. Si l'on excepte l'hypersensibilité exceptionnelle du cobaye au charbon, — puisque, d'après Watson-Cheyne, il succombe à l'inoculation d'une seule bactéridie, — il est exceptionnel que l'on ne puisse pas trouver, pour un poison minéral, végétal, pour un venin, pour une toxine ou pour un microbe, une dose assez faible pour être offensive, ou bien un procédé d'atténuation suffisant pour modifier la réceptivité. C'est ainsi que l'on

observe des exemples d'accoutumance remarquable à certains agents minéraux chez des organismes inférieurs tels que les myxomycètes, que j'ai déjà signalés à cet égard. Les plasmodes de Physarum, qui se rétractent devant l'acide arsénieux, peuvent être accoutumés à une solution faible de cet acide. Cette accoutumance est une véritable vaccination. Certains plasmodes se rétractent devant une solution de glucose à 1/4 p. 100. J'ai déjà dit qu'on peut accoutumer les mêmes plasmodes à supporter une solution de glucose à 2 p. 100. De tels plasmodes sont modifiés dans leur état biologique et se rétractent devant l'eau distillée.

Metchnikoff est arrivé à démontrer qu'il suffisait d'altérer la fonction phagocytaire pour faire disparaître chez la grenouille et chez la poule l'immunité naturelle contre le charbon.

Chez la grenouille, on paralyse les phagocytes en portant progressivement l'eau du bocal à une température voisine de 37°. Chez la poule on obtient un résultat analogue soit en immergeant les pattes et les cuisses dans de

l'eau froide, soit en administrant de l'antipyrine ou du chloral.

Robert Koch a démontré, en 1884, qu'on pouvait rendre le cobaye sensible à l'injection intrajéjunale du bacille virgule, en le soumettant une demi-heure auparavant à une injection intrapéritonéale de teinture d'opium.

Ayant répété à cette époque l'expérience de Koch dans le laboratoire du professeur Cornil, je me suis rendu compte que l'observation de Koch était inexacte en ce qui concerne l'action de l'opium. Koch ignorait certainement l'immunité du cobaye contre l'opium et ses alcaloïdes. J'ai constaté que l'opium, employé seul à fortes doses, ne facilitait pas l'infection cholérique et qu'on pouvait obtenir au contraire cette infection par la voie gastrique en injectant deux jours de suite, à des cobayes nourris de son et de lait, 1 cc. 2 à 1 cc. 4 d'alcool à 40° (titre de l'alcool de la teinture d'opium employée par Robert Koch) par 100 grammes du poids de l'animal. Après 3 ou 4 jours de cette préparation, l'animal succombe, lorsqu'on lui injecte successivement

dans l'estomac, avec une petite sonde, une certaine quantité de carbonate de soude à 1 p. 100 et, une demi-heure après, une culture pure de bacilles virgule. L'alcool agit en paralysant les phagocytes. J'ai publié ces recherches, en juillet 1885, dans les *Archives de Physiologie*, où j'ai décrit en même temps la transformation du bacille virgule en granules dans les vieilles cultures. L'erreur de Koch a prévalu et, en 1898, Cantacuzène et Georghie wsky continuaient encore à attribuer, dans l'expérience de Koch, le sommeil des cobayes et la paralysie de leurs phagocytes à l'action narcotique de l'opium.

Metchnikoff, dans une pensée de haute philosophie, a comparé l'accoutumance aux poisons et aux virus à l'accoutumance aux traumatismes. Il en est de même, dans le domaine psychique et sentimental, de l'accoutumance d'un être, primitivement raffiné, à une situation morale et matérielle misérable. Ces diverses accoutumances sont des adaptations de la sensibilité cellulaire dans toutes ses modalités. Pour ce qui concerne les traumatismes,

un exemple des plus curieux est l'accoutumance des lapins aux percussions brusques sur la région lombaire, qui déterminent au début la paralysie du train de derrière : au bout de quelque temps, l'animal s'habitue à ces percussions et la moelle les supporte sans que sa fonction soit altérée.

L'immunisation cependant n'est sujette à aucune règle. L'infection streptococcique peut se reproduire à des intervalles variables et la dernière atteinte peut être mortelle. L'immunisation contre le staphylocoque peut se produire chez les furonculeux, mais elle n'est que momentanée. Dans quelques maladies infectieuses chroniques, par exemple dans l'actinomycose, la lèpre et le cancer, il ne paraît pas se produire d'immunisation, même momentanée, et une nouvelle inoculation, survenant au cours de l'infection, aggrave presque sans exception l'état du malade. Pour la tuberculose, cette immunisation paraît se produire dans certaines conditions, assez exceptionnelles chez l'homme.

Nous reviendrons sur ces particularités et

nous démontrerons que l'absence d'immunisation naturelle dans ces maladies infectieuses chroniques peut être attribuée à l'inaction relative des microphages en présence du microbe pathogène.

La découverte des sérums antitoxiques a fourni aux partisans de la théorie humorale de l'immunité, et particulièrement à l'école allemande, de nombreux arguments contre la théorie cellulaire ou théorie de la phagocytose. On invoqua, pour expliquer la destruction des microbes, l'action bactéricide du sérum sanguin de certains animaux. Par exemple, le sérum sanguin du rat ou du lapin détruit *in vitro* la bactéridie charbonneuse. Pfeiffer a démontré que le sérum des cobayes vaccinés contre le choléra, lorsqu'on y ajoute *in vitro* une petite quantité de vibrions cholériques, dissout ces vibrions. Si l'on injecte une certaine quantité de culture de bacilles virgule virulents dans le péritoine d'un cobaye vacciné et si l'on prélève l'exsudat au bout de quelques minutes, on ne trouve pas de leucocytes, et les vibrions sont transformés en gra-

nules qui se colorent à peine par le bleu de méthylène. Ehrlich a démontré de son côté que les antitoxines du sérum d'un animal immunisé neutralisaient *in vitro* la toxine correspondante. Il a découvert également qu'on pouvait vacciner les animaux contre des toxines végétales, telles que la ricine, l'abrine et la robine[1].

Phisalix et Bertrand, en 1894, et Calmette, la même année, ont appliqué cette méthode à la vaccination contre le venin des serpents. Mais les expériences sur les toxines végétales n'ont pas donné des résultats identiques à ceux que l'on avait obtenus avec les antitoxines tétanique et diphtérique, qui neutralisent *in vitro* la toxine correspondante. Le sang des grenouilles vaccinées contre l'abrine par Calmette et Deléarde ne se montre pas antitoxique vis-à-vis de l'abrine, et il est incapable de neutraliser *in vitro* la dose mortelle pour la grenouille. D'autre part, le sang de ces grenouilles, vaccinées contre l'abrine, tue la souris avec les symptômes de l'intoxication par

1. Toxines du Ricin, du Jequirity et de l'Acacia blanc.

l'abrine, à laquelle cet animal est très sensible.

Metchnikoff a répondu victorieusement à tous les arguments des partisans de la théorie humorale. Il a démontré que le sérum du rat, animal sensible au charbon, détruit *in vitro* la bactéridie, tandis que l'animal inoculé succombe ; il en est de même pour le lapin. Cette particularité s'explique par la présence du ferment bactéricide des microphages dans le sérum extravasé. Le ferment bactéricide est physiologiquement contenu dans les microphages. Le rat et le lapin, inoculés du charbon, meurent parce que leurs leucocytes sont incapables d'englober la bactéridie charbonneuse ; l'englobement se produit au contraire, comme l'a démontré Marchoux, en 1895, lorsqu'on injecte préalablement à l'animal du sérum anti-charbonneux

Le ferment des microphages, qui demeure intracellulaire tant que les leucocytes sont entraînés par le torrent circulatoire, diffuse au contraire dans le plasma dès que les phacocytes ont subi une altération quelconque. Le chien est réfractaire au charbon parce

que ses microphages englobent immédiatement la bactéridie; or le sérum du chien ne possède pas *in vitro*, contre ce microbe, les propriétés bactéricides du sérum du rat et du lapin, animaux sensibles au charbon. L'immunité antimicrobienne est donc bien nettement en rapport avec l'activité des phagocytes.

Metchnikoff a donné également une explication du phénomène de Pfeiffer : l'injection d'une culture microbienne dans le péritoine d'un cobaye non préparé provoque immédiatement une détérioration des leucocytes, suivie de phagolyse, et les ferments bactéricides sont mis en liberté. Metchnikoff a démontré qu'on pouvait empêcher la phagolyse en injectant vingt-quatre heures auparavant du bouillon peptonisé et salé. Chez les cobayes préalablement vaccinés contre le choléra et soumis à l'injection intrapéritonéale de bouillon salé, on observe une leucocytose considérable; les leucocytes englobent immédiatement le bacille virgule et le détruisent par phagocytose sans que l'on puisse observer la production extracellulaire des granules, qui

a lieu chez les cobayes non soumis à cette injection. En effet, chez ces animaux, le bacille virgule est attaqué par la microcytase, mise en liberté par suite de la phagolyse.

Les expériences sur l'absence de pouvoir antitoxique du sang des grenouilles vaccinées contre l'abrine démontrent que l'état d'immunité est également dû, dans la vaccination contre les toxines, à l'action des phagocytes; ces cellules s'accoutument à absorber les toxines végétales et à les détruire, comme elles le font pour les poisons minéraux solubles.

Le mécanisme de l'immunisation demeurait cependant très obscur, et on ne pouvait pas expliquer comment la répulsion des phagocytes, dans la réceptivité, se transformait en attraction dans l'état d'immunité. Nous avons vu que ce problème a été résolu en 1895 par Metchnikoff et Bordet. Ils ont démontré que, pendant l'immunisation, des substances nouvelles sont élaborées par les phagocytes; ces substances sont diffusibles; elles sont également distinctes du ferment phagocytaire. Leur rôle est de provoquer l'attraction réciproque

des phagocytes et des cellules microbiennes. De nombreuses expériences ont démontré que le pouvoir bactéricide du sérum dans l'immunité naturelle est presque inséparable de la diffusion des ferments phagocytaires, qui a lieu soit hors de l'organisme, après l'extravation du sang, pendant la formation du caillot, soit, chez l'animal vivant, dans le péritoine, par exemple, par suite de la phagolyse. Au contraire, dans l'immunité acquise, on voit croître dans des proportions considérables les propriétés bactéricides et agglutinatives des humeurs.

Bordet a démontré qu'il était possible, en chauffant le sérum des animaux vaccinés pendant une demi-heure à la température de 56°, de faire disparaître le pouvoir bactéricide du sérum. Ce liquide conserve cependant un pouvoir agglutinatif spécifique contre le microbe qui a servi à la vaccination. Lorsque le sérum d'un animal immunisé est additionné du microbe pathogène, avant chauffage à 56°, on constate la destruction rapide des microbes. Au contraire, si l'on chauffe préalablement ce

sérum à 56°, l'agglutination seule se produit, et l'on n'observe la dissolution des microbes que si l'on ajoute une petite quantité de sérum d'un animal neuf, non chauffé, dont la microcytase a conservé son pouvoir dissolvant.

Bordet, après avoir démontré la dualité du pouvoir bactéricide des humeurs des animaux immunisés, a constaté que la quantité de ferments leucocytaires nécessaires à la dissolution des microbes était identique avant et après l'immunisation, tandis que la substance nouvelle, nommée par lui *substance sensibilisatrice*, et qui est douée de propriétés spécifiques, était d'autant plus abondante que l'on poussait plus loin l'immunisation. C'est ainsi que les sérums antitoxiques, le sérum antidiphtérique et le sérum antitétanique, par exemple, peuvent posséder un pouvoir immunisant très variable, suivant la méthode employée et d'après la réaction individuelle de l'animal. Cette substance sensibilisatrice ou *thermostabile* (qui n'est pas détruite par le chauffage à 56°) a été nommée également substance intermédiaire et *ambo-*

cepteur, parce qu'elle doit s'interposer entre le microbe et le ferment leucocytaire pour la production de la bactériolyse.

Il est très facile d'étudier la formation de la sensibilisatrice, en vaccinant un lapin contre les hématies du mouton. Il suffit d'injecter sous la peau d'un lapin, à deux jours d'intervalle, 2cc. d'une émulsion de sang de mouton défibriné dans l'eau salée isotonique, pour produire dans le sérum de cet animal une *hémolysine* spécifique. Si on recueille huit jours après le sérum d'un lapin ainsi préparé, on constate que ce sérum, non chauffé, dissout rapidement les hématies du mouton. Si l'on chauffe ce sérum à 56°, il ne possède plus que la propriété d'agglutiner les hématies du mouton, qui se rassemblent au fond du verre de montre en un petit disque homogène, rouge violacé. Il suffit alors d'ajouter une petite quantité de sérum de lapin ou de cobaye non chauffé, pour produire presque instantanément le phénomène de l'hémolyse.

Si l'on dilue le sérum de plusieurs lapins vaccinés à 10 p. 100, il est facile de constater

que, pour une même quantité d'hématies de mouton, la quantité de sérum spécifique chauffé et nécessaire pour permettre l'hémolyse varie sensiblement d'un animal à l'autre. Au contraire, la quantité de sérum neuf non chauffé — on emploie, de préférence, le sérum de cobaye, dont la richesse en ferment leucocytaire est constante — est toujours identique. On a donné aux substances produites dans l'immunisation le nom d'*anticorps*, et aux substances qui provoquent leur formation le nom d'*antigène*. Nous devons citer parmi les anticorps les *précipitines* : injectez au lapin du lait de vache, il se produit dans le sérum du lapin une substance dite précipitine, qui donne *in vitro* un précipité avec le sérum de lait de vache. Les *agglutinines*, entrevues par Bordet, Charrin et Roger, ont été signalées en 1895 par Gruber et Durham. Widal a démontré, en 1896, l'importance de l'agglutination du bacille d'Eberth pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. La propriété agglutinative ne présente aucune relation directe avec l'état d'immunisation ; elle est une consé-

quence de l'infection et se produit dans l'état aigu, tandis que les fixateurs s'élaborent au fur et à mesure que s'établit l'immunisation.

Les *antitoxines* sont aux *toxines* ce que les *fixateurs* sont aux *bactéries* et les *hémolysines* aux *hématies* qui ont provoqué leur élaboration. La sécrétion de ces anticorps se fait dans les phagocytes, pendant la digestion intra cellulaire des toxines, des microbes et des hématies qu'ils ont absorbés. Les anticorps sont spécifiques pour la toxine, pour le microbe ou pour le type d'hématie qui leur a donné naissance. Tous ces phénomènes sont identiques, en vertu de cette loi biologique que le processus général de préservation de l'organisme contre les poisons, les virus et les microbes, est réalisé par l'action des mêmes cellules, les phagocytes. Nous devons ajouter que le rôle des antitoxines est d'une médiocre importance dans la préservation contre la plupart des maladies infectieuses, où il est nécessaire de rendre l'organisme invulnérable au microbe pathogène. Il faut savoir aussi que l'immunité

contre les microbes n'implique aucunement l'immunité contre leurs toxines. Les toxines ne pouvant se produire dans l'organisme que pendant l'infection, il est évident que la vaccination antimicrobienne est la plus importante, lorsque le sujet est encore indemne.

La sérothérapie, c'est-à-dire l'injection d'un sérum animal antitoxique, est au contraire le remède le plus actif dans les maladies infectieuses où les accidents mortels sont dus à l'action d'une toxine telle que la toxine diphtérique ou tétanique, qui se fixent sur les cellules nerveuses.

La vaccination des leucocytes par l'injection d'un sérum antitoxique confère à ceux-ci la propriété d'absorber la toxine avant qu'elle n'atteigne les centres nerveux. Dans le tétanos toutefois, l'injection de la sensibilisatrice antitoxique doit être pratiquée avant l'invasion des accidents, parce que la cellule nerveuse, dès qu'elle est altérée par la toxine, ne peut plus récupérer sa fonction.

Plusieurs expériences démontrent la dualité de l'immunité et du pouvoir bactéricide

du sérum des animaux immunisés. Behring a reconnu, en 1890, que le sérum d'animaux vaccinés contre un microbe pouvait être incapable de tuer ce microbe *in vitro*.

Pfeiffer, en 1892, a constaté que le cobaye vacciné contre la péritonite cholérique restait sensible à la toxine cholérique. Or, le cobaye peut également être vacciné contre cette toxine. Pfeiffer a constaté aussi que le sang du pigeon, qui est réfractaire au bacille de l'influenza, était le meilleur milieu de culture pour ce microbe. De même, en 1898, Nocard et Roux cultivèrent dans les humeurs du lapin le microbe de la péripneumonie du bœuf, à l'égard duquel le lapin jouit d'une immunité complète. Toutes ces expériences confirment la théorie de la phagocytose : l'immunité existe toutes les fois que les phagocytes absorbent et détruisent les poisons ou les virus.

L'immunité contre les microbes a été réalisée la première. Elle est plus facile à réaliser que l'immunité contre les toxines.

On a nommé *leucocidines* ou *aggressines* des sécrétions microbiennes capables de dété-

riorer les leucocytes. Metchnikoff, étudiant en 1884 la maladie des Daphnies, petit crustacé d'eau douce, susceptible d'être infecté par un Blastomycète, observa la dissolution des leucocytes par une sécrétion de ces Blastomycètes. Chez les Daphnies qui résistent à l'infection, les leucocytes englobent et détruisent les Blastomycètes ; au contraire, lorsque le parasite prend le dessus, sa toxine altère les leucocytes, qui deviennent inactifs, et l'animal succombe. Eisenberg a étudié dans le laboratoire de Metchnikoff les leucocidines du vibrion septique, du microbe du charbon symptomatique, du staphylocoque, du streptocoque et du bacille pyocyanique. Ces leucocidines se forment, pour certains microbes, au bout de 18 heures et atteignent toute leur intensité en moins de 4 jours. Certains microbes sécrètent en même temps des hémolysines, qui peuvent produire le purpura ou l'hémoglobinurie. Il est probable que, dans la vaccination par les cellules microbiennes, la présence de leucocidines en petite quantité provoque l'élaboration phagocytaire d'antileucocidines spécifiques.

Anaphylaxie.

L'anaphylaxie est l'hypersensibilité des animaux immunisés. Roux et Vaillard en 1903, et, la même année, Behring, ont observé que des chevaux très bien immunisés contre la toxine tétanique ou diphtérique pouvaient cependant succomber à l'intoxication, malgré la forte teneur de leurs humeurs en antitoxine. On constate chez eux une hypersensibilité extraordinaire, qui doit être considérée comme un accident de l'immunisation. Ces animaux peuvent succomber à l'improviste, après une nouvelle injection.

Des accidents, dits sériques, ont été observés chez l'homme par von Pirquet; il remarqua qu'une injection de sérum animal, faite 12 jours après la première, pouvait déterminer des œdèmes et des accidents toxiques. Après la seconde injection, les mêmes accidents peuvent se produire à la suite d'une dose de sérum beaucoup plus faible. Le Dr Christmas, étudiant le sérum antigonococcique, a constaté

que des accidents analogues pouvaient se produire plus d'un an après la première injection.

Charcot a observé, au cours de son dernier voyage, des œdèmes presque identiques à la suite de l'ingestion de certaines conserves : accidents toxiques et œdème des membres inférieurs. Ces accidents ne se produisirent que chez les personnes qui avaient absorbé ces conserves, et ils cessèrent quelques jours après qu'ils n'en firent plus usage.

Le mot *anaphylaxie* fut créé par les professeurs Richet et Portier, en 1902, à la suite de leurs expériences sur l'*actinocongestine*. L'actinocongestine est une substance albuminoïde que l'on extrait des tentacules des actinies ou anémones de mer. Cette substance toxique détermine dans les viscères des animaux en expérience une congestion intense. Une première injection, à dose non toxique, sensibilise l'animal de telle manière qu'au bout de 12 à 15 jours, il présente des accidents graves ou succombe très peu d'instants après l'injection d'une seconde dose très faible et non toxique pour un animal neuf.

Besredka a démontré qu'on pouvait sensibiliser un cobaye en lui injectant 1/100 de centimètre cube d'un sérum animal, de sérum humain, par exemple; 12 jours après, l'animal présente des accidents graves ou succombe après l'injection intracérébrale ou intraveineuse de 1/4 de cc. du même sérum. L'expérience est particulièrement démonstrative avec le sérum antidiphtérique. La sensibilisation est moins certaine si l'on injecte 1/50 de cc. au lieu de 1/100 de cc. D'autre part, l'injection d'une dose massive, par exemple, 5 cc., le 10e ou le 11e jour, prévient les accidents d'anaphylaxie. Besredka a constaté qu'on pouvait également les prévenir en injectant à l'animal sensibilisé, avant l'épreuve cérébrale, une dose plus faible, soit 1/40 de cc. du même sérum.

Les accidents d'anaphylaxie ont été obtenus avec des sérums datant de huit ans et chauffés à 60° pendant six heures. Le sérum sanguin n'est privé de son pouvoir anaphylactique que lorsqu'on le chauffe jusqu'à 100°, après l'avoir additionné d'eau. L'albumine est alors

coagulée, et le sérum est transformé en un liquide indifférent.

Les expériences de Besredka pour empêcher les accidents anaphylactiques chez le cobaye sont d'un grand intérêt, car elles permettent d'espérer l'application d'une méthode analogue chez l'homme, où le traitement des maladies chroniques par les injections répétées de sérum sanguin est actuellement impossible et provoque des accidents graves.

Les accidents d'anaphylaxie sont spécifiques; ils paraissent correspondre à la formation d'un anticorps spécial nommé sensibilisine, à la suite de l'injection d'une quantité très faible de l'antigène ou toxogénine. Il paraît y avoir, pour la production des accidents d'anaphylaxie, une dose de choix, toujours très faible, en dehors de laquelle l'hypersensibilisation ne se produit pas.

On peut supposer théoriquement qu'une dose très faible d'une albumine toxique, comme l'actinocongestine ou le sérum d'un autre animal, soit insuffisante pour provoquer l'élaboration de l'anticorps spécifique, tout

en agissant d'une manière encore inconnue sur les phagocytes. A la seconde injection, on observe une exagération de la chimiotaxie négative.

Chez les chevaux soumis à la vaccination antitoxique progressive, on peut supposer qu'à un moment donné les leucocytes, fatigués par l'élaboration de l'anticorps spécifique, deviennent tout à coup inactifs ; l'animal subit le contre-coup de cette chimiotaxie négative. La chimiotaxie négative nous donne une explication très simple des phénomènes d'anaphylaxie et cette explication doit être conforme à la réalité, puisqu'elle concorde avec tout ce que nous connaissons de la physiologie pathologique des phagocytes.

Les stimulines.

Metchnikoff a démontré qu'en dehors des sensibilisatrices antitoxiques et des fixateurs microbiens, on observait dans l'immunité acquise une action directe des sérums préventifs sur les phagocytes. Cette action stimulatrice

sur les phagocytes est démontrée par plusieurs expériences : l'injection intrapéritonéale préventive de 2 cc. de sérum humain, chauffé à 56°, protège le cobaye contre l'injection du bacille virgule, faite vingt-quatre heures après. De même, l'injection de sérum normal de lapin et de bœuf vaccine le cobaye contre 40 doses mortelles de bacilles typhiques.

Ces injections de sérum, faites vingt-quatre heures avant l'inoculation, agissent comme l'injection de bouillon salé ou d'une solution de gluten ; l'injection produit une phagolyse immédiate, suivie d'un appel des phagocytes. Nous avons vu que cette injection préventive suffit pour empêcher, chez le cobaye vacciné contre le choléra, la transformation du vibrion en granules dans la sérosité péritonéale, expérience invoquée par Pfeiffer contre la théorie de la phagocytose. Il en est de même pour les toxines : l'injection de sang d'écrevisse empêche l'intoxication de la souris par le venin de scorpion ; or, l'écrevisse est très sensible au venin de scorpion et succombe à l'injection du quart de la dose mortelle

pour la souris. Il faut donc admettre que le sérum de l'écrevisse stimule les phagocytes de la souris et change de négative en positive leur chimiotaxie pour le venin de scorpions. L'injection de sérums neufs, de bouillon salé et des solutions de gluten, qui exercent cette action préventive, agit en provoquant un appel immédiat des phagocytes. Ceux-ci accourent par millions à l'attaque du poison ou du virus infectant. Il s'agit bien d'une action stimulante de ces liquides albumineux sur les phagocytes de l'animal neuf; la fonction de ces cellules se perfectionne et elles acquièrent une aptitude plus grande à digérer leur proie.

J'ai observé cliniquement, dès 1882, un phénomène identique chez les opérés de laparotomie. En 1882 et en 1884, mes maîtres Just Lucas-Championnière et Labbé m'ont fait remarquer que la péritonite post-opératoire était plus dangereuse chez les femmes atteintes de kyste ovarique sans adhérences que dans les cas de salpingite ancienne, où le pelvis présentait les traces de nombreuses poussées inflammatoires. On sait aujourd'hui

que les solutions phéniquées, alors en usage, irritaient la séreuse et retardaient la phagocytose, tandis que les mêmes solutions, agissant sur une séreuse déjà enflammée, mais en état de réaction défensive, provoquaient l'hyperphagocytose. On a fait depuis la même observation dans l'appendicite ; l'opération est très bénigne lorsqu'on la fait à froid, et surtout dans la période où le péritoine vient de triompher d'une poussée infectieuse par suite de la réaction phagocytaire. Raymond Petit, sur les conseils de Metchnikoff, a eu l'idée de faire, après ses opérations de laparotomie, un lavage du péritoine avec du sérum de cheval. J'emploie depuis longtemps l'eau salée isotonique chaude pour faire la toilette du pelvis, après les laparotomies où le vagin a été ouvert.

Des expériences récentes m'ont démontré qu'on pouvait faire mieux, et j'ai expérimenté sur les animaux de nouvelles solutions stimulatrices de la phagocytose, injectables dans les séreuses ou dans les veines. Ces solutions me paraissent appelées à protéger l'homme

contre la péritonite opératoire, à la condition de les injecter dans la séreuse vingt-quatre heures avant l'opération.

On a étudié chez l'homme l'action de certaines substances pour stimuler la phagocytose, par exemple, le nucléinate de soude, recommandé par Mickulicz, le collargol et l'électrargol. Le nucléinate de soude ne possède pas contre l'infection une action préventive appréciable; quant à l'argent colloïdal, son injection dans le plasma sanguin provoque l'hyperleucocytose comme le fait, chez le cobaye, l'injection d'une émulsion de carmin. L'hyperleucocytose provoquée par l'injection d'argent colloïdal est très intense en raison du nombre considérable des particules ultramicroscopiques, dont les microphages doivent purifier le sang. Mais ces cellules remplacent en pareil cas le rôle des phagocytes « vidangeurs » ou éléocytes des animaux inférieurs, rôle analogue, comme nous l'avons démontré, à celui des macrophages dans le blanchiment des cheveux. L'action immunisante de ces injections est très médiocre, parce que les

leucocytes, fatigués par la phagocytose de l'argent colloïdal, ne sont pas très actifs en présence des toxines et des microbes[1].

Les Opsonines.

Wright, médecin de l'armée anglaise, essaya, en 1900, de vacciner contre la fièvre typhoïde, par un procédé analogue à celui de Pfeiffer et Kolle, la population de la ville de Ladysmith. Wright injecta des cultures tuées par la chaleur. En 1903, il imagina une nouvelle théorie de l'immunité vaccinale. Partant de cette idée, que les leucocytes du sang ne possédaient par eux-mêmes aucun pouvoir phagocytaire, il prétendit pouvoir apprécier en chiffres connus le degré d'immunisation conféré par ses vaccins microbiens, en faisant une simple expérience *in vitro*. Wright a admis a priori que le sérum d'un sujet indemne vis-à-vis d'un microbe, supposons le

1. Voir page 27, l'expérience qui démontre la paresse des leucocytes, déjà chargés de grains de carmin, lorsqu'ils se trouvent en présence du trisulfure d'arsenic.

staphylocoque, s'il le mettait en contact avec des leucocytes fraîchement recueillis et lavés dans de l'eau isotonique, conférait à ces leucocytes un pouvoir phagocytaire typique et normal. Pour cela, il prépare d'une part l'émulsion de leucocytes, d'autre part, une émulsion très étendue de staphylocoque doré dans l'eau salée isotonique, et enfin divers échantillons de sérum sanguin de sujets sains et de sujets infectés; il mélange ensuite dans une première pipette capillaire, munie d'une ampoule aspiratrice, et portant un petit trait bleu, des parties égales de l'émulsion de leucocytes, du sérum sanguin n° 1 et de l'émulsion de microbes; de même pour les sérums 2, 3, etc., qui sont mélangés, en volume égal, à la même émulsion de leucocytes et à la même émulsion de microbes. Chaque pipette est fermée à la lampe; on les place à l'étuve à 37°. On enlève la première au bout de 10 à 12 minutes, on brise l'extrémité soudée, on mélange le contenu sur une lame de verre et l'on étale une goutte sur une lame de verre décapée, comme pour l'examen des globules du

sang. La préparation sera examinée après dessiccation et coloration. Il faut acquérir le tour de main nécessaire pour bien étaler les globules; les leucocytes se trouvent aux bords et à l'extrémité de l'étalage. On compte les microbes contenus dans 100 leucocytes choisis au hasard et on note le total. L'émulsion microbienne doit être suffisamment diluée pour qu'il n'y ait pas plus de 5 à 10 microbes par leucocyte.

On note ainsi, pour chaque sérum, le total des microbes contenus dans 100 leucocytes. Pour déterminer l'indice phagocytaire normal, on prend la moyenne des totaux obtenus pour les sérums normaux, ou plus simplement on prend le total de l'examen d'une préparation faite avec un mélange de plusieurs sérums normaux en parties égales. On réduit tous les chiffres obtenus en décimales par rapport au chiffre considéré comme normal et qui est pris pour unité. Wright, voulant créer une méthode nouvelle, a créé le néologisme d'opsonine, — οψω, je me précipite, sur — pour désigner les substances

immunisantes produites par la réaction de l'organisme sur les microbes. Wright prétend qu'au début de l'infection, l'indice opsonique tombe à 0,7 ou 0,8. Lorsque le sujet triomphe de l'infection, le même indice opsonique dépasse la normale et s'élève à 1,4, 1,6... Il prétend également qu'on peut vacciner l'homme contre presque tous les microbes, à la condition de régler les doses de vaccin et l'intervalle des injections d'après la courbe de l'indice opsonique. Cet indice tombe légèrement après l'injection de vaccin; puis il s'élève et diminue de nouveau. C'est lorsque la courbe redescend qu'il faut, d'après Wright, répéter l'injection avant qu'elle ne soit tombée au minimum précédent. J'ai longuement étudié cette méthode dans l'infection staphylococcique et streptococcique, et dans la vaccination contre le micrococcus néoformans. J'ai constaté, en déterminant chaque jour l'indice phagocytaire des malades en traitement et en prenant comme sérum étalon un mélange de 4 sérums, toujours les mêmes, que les courbes étaient d'une irrégularité dé-

concertante. Souvent, dans les infections graves, l'indice opsonique s'élève à 1,7 ou 1,8 pendant les jours qui précèdent la mort. J'ai alors étudié avec soin la technique de Wright; j'ai constaté et j'ai vérifié à plusieurs reprises qu'en faisant avec un seul sérum 10 mélanges successifs et par conséquent 10 tubes capillaires, on obtenait des préparations où la numération donnait des chiffres qui variaient de 50 à 100. En effet, si l'on suppose que la proportion des microbes est constante dans l'émulsion, il est impossible d'obtenir à chaque prise de l'émulsion de leucocytes une quantité régulière de ces derniers; de plus, le contenu de certaines pipettes se coagule très vite, ce qui emprisonne les leucocytes, tandis que le contenu d'autres pipettes demeure relativement homogène. Cette coagulation dépend des sérums examinés. Ces constatations, répétées dans de nombreux laboratoires, ont démontré l'inutilité de l'expérience de Wright aussi bien pour régler la vaccination microbienne que pour établir le diagnostic d'une infection microbienne difficile à préciser.

Metchnikoff a fait remarquer en outre que Wright, pour ne pas être en désaccord avec les notions acquises sur l'immunisation, devrait déterminer l'indice opsonique, non pas avec des sérums non chauffés, mais avec des sérums chauffés pendant une demi-heure à 56°. Nous avons vu en effet que cette température détruit le ferment leucocytaire et laisse subsister dans leur intégrité les anticorps immunisants. Wright a protesté avec énergie contre le conseil de Metchnikoff. J'ai fait des expériences comparatives, en préparant pour chaque sérum deux échantillons, l'un normal, l'autre chauffé à 56°. Ces expériences m'ont conduit à une démonstration plus précise encore de l'inutilité de la recherche de l'indice opsonique. Wright a d'ailleurs commis une erreur capitale en omettant d'apprécier, dans sa mesure de l'état d'immunité, un des facteurs principaux, l'hyperleucocytose. Si, par exemple, le chiffre des leucocytes, de 8000 chez un sujet normal, s'est élevé à 24000 chez un sujet furonculeux, le coefficient leucocytaire sera de 3; cela veut dire que,

les leucocytes étant 3 fois plus nombreux, la phagocytose, si elle est normale, doit s'être accrue dans les mêmes proportions. Supposons, chez ce furonculeux, que l'indice phagocytaire se soit élevé à 1,5. Le coefficient réel de la défense cellulaire sera de $3 \times 1,5 = 4,5$. On remarquera, d'ailleurs, en faisant de nombreuses expériences, que le coefficient leucocytaire l'emporte presque toujours sur le coefficient phagocytaire, et que la détermination quantitative et qualitative du nombre des leucocytes est beaucoup plus précise que la détermination de l'indice opsonique par la méthode de Wright.

Il ne faut pas oublier cependant que le coefficient leucocytaire n'est important que si les phagocytes n'ont pas subi de détérioration sous l'influence des toxines microbiennes antileucocytaires ou leucocidines. En effet, les malades atteints de pyohémie présentent jusqu'à 40000 leucocytes par millimètre cube, presque tous des polynucléaires; mais ces leucocytes, qui sont altérés, n'englobent ni les microbes, ni les toxines. J'ai constaté ce

fait à plusieurs reprises en faisant *in vitro* des expériences comparatives de phagocytose, en présence d'un même sérum et d'un même microbe, avec des leucocytes du sang provenant d'un malade prêt à succomber à la pyohémie et avec des leucocytes normaux.

La démonstration, faite par Metchnikoff, de l'action des stimulines sur la phagocytose, et les expériences déjà anciennes sur l'appel des leucocytes dans le péritoine du cobaye par l'injection du sérum d'un autre animal, de bouillon salé ou d'une solution de gluten, pouvaient faire prévoir la découverte d'une méthode générale de stimulation des phagocytes. Ce procédé de stimulation des phagocytes, entrevu par Metchnikoff, pourrait devenir applicable à la thérapeutique de toutes les maladies infectieuses.

Je démontrerai que cette découverte est réalisée et que les résultats obtenus sont incontestables.

TROISIÈME LEÇON

ACTION IMMUNISANTE DES COLLOÏDES PHAGOGÈNES

Mes premières recherches sur l'action immunisante des colloïdes phagocytogènes (ou, par abréviation, *phagogènes*) remontent à l'année 1899. On commençait à employer méthodiquement la levure de bière pour le traitement des furoncles. Cette médication avait été d'abord un remède de bonne femme. L'action de la levure de bière contre la furonculose a été signalée, en Angleterre, dès 1852, dans « La Lancet » par le Dr Mosse. En 1855, les garçons brasseurs de Strasbourg connaissaient son action. Après une longue période d'oubli, la levure de bière fut recommandée de nouveau en 1894, à Wignehies,

dans le Nord, par le Dr Debouzy, puis par le Dr Gobert, de Lille, et, en 1896, à Paris, par de Backer. Ce remède était jusqu'alors employé d'une manière empirique et sans méthode précise. En 1899, Brocq, ayant vu guérir rapidement d'un anthrax un de ses clients qui avait absorbé, à l'exemple des gens du Nord, de la levure de bière, se traita lui-même par cette méthode avec succès, et publia son observation dans la *Presse médicale*. Brocq étudia l'action thérapeutique de différents types de levure de bière et observa que cette action variait beaucoup d'un échantillon à l'autre. Les levures de certaines brasseries étaient beaucoup plus efficaces que d'autres, et leur pouvoir thérapeutique pouvait varier considérablement, pour des levures d'une provenance identique. Jacquemin, Debouzy, et de Backer recommandèrent les levures dans une grande quantité de maladies et particulièrement dans le diabète. Les partisans de cette médication croyaient que les levures agissaient à titre de ferment, d'où leur idée de les

employer pour détruire le glucose chez les diabétiques. Cette conception, que l'ingestion de levure de bière pouvait faire disparaître le diabète en transformant le sucre, démontre jusqu'à quel point ces expérimentateurs étaient dépourvus des notions les plus vulgaires de physiologie pathologique.

J'ai étudié à cette époque l'action de la levure de bière dans la furonculose et notamment l'action de levures sèches, préparées par une technique très primitive. L'action de ces levures variait sensiblement suivant leur provenance. Mes recherches antérieures sur les maladies infectieuses, que j'avais poursuivies depuis le début de mes études médicales, et mes expériences sur les ptomaïnes et les leucomaïnes, en 1886 et 1887, m'avaient conduit à faire de nombreuses manipulations pour l'extraction des poisons microbiens. J'ai fait ces recherches sur les poisons microbiens à Reims, avec la collaboration de trois chimistes distingués, MM. Grandval et Valser,

professeurs de pharmacie à l'École de médecine de Reims, bien connus par leurs procédés originaux dans la fabrication des extraits médicamenteux et des alcaloïdes, et M. Couttolenc, professeur de chimie à l'École professionnelle. Il nous fut impossible de mettre en évidence les corps découverts par Armand Gautier et décrits sous le nom de ptomaïnes. L'absence d'alcaloïdes véritables m'a conduit à rechercher les albumines toxiques. J'ai isolé à cette époque, dans mon laboratoire privé, plusieurs toxalbumines, les unes précipitables par l'alcool, à partir de 50 degrés centésimaux, les autres légèrement solubles dans l'alcool à 90°, comme les peptones. Ces expériences avaient porté sur plusieurs centaines de litres de bouillons microbiens, d'extraits viscéraux et de liquides en putréfaction. Les extraits, obtenus dans l'alcool faible à 40°, étaient très toxiques, et leur toxicité présentait des caractères spéciaux, lorsque le liquide provenait d'une macération de viscères fraîchement recueillis après un cas de septicémie staphylococcique,

de fièvre puerpérale, ou de tétanos. Ces macérations avaient été obtenues dans des conditions exceptionnelles, qui permettaient d'éliminer toute altération cadavérique. C'est à la même époque que j'ai préparé, par une méthode analogue, les extraits de tumeurs cancéreuses qui me servirent, ainsi que des fragments de tumeurs fraîches, à mes premières expériences d'immunisation anti néoplasique. J'expliquerai, dans une prochaine leçon, comment ces expériences ont été interrompues, à la suite d'une campagne intéressée qui fut entreprise contre moi par une pléiade de médecins ignorants et jaloux.

Dès que je me suis rendu compte des effets de la levure de bière dans la furonculose, j'ai pensé qu'il y avait une grande analogie entre le processus de la guérison du furoncle et celui de la guérison de la diphtérie après l'injection du sérum de Behring et Roux. Dans les cas démonstratifs, la sédation des accidents inflammatoires, l'affaissement du furoncle ou de l'anthrax,

la liquéfaction ou l'élimination rapide du bourbillon et la cicatrisation sont presque immédiats. Ces phénomènes m'ont paru très analogues, au point de vue clinique, à l'arrêt de l'évolution des accidents locaux et généraux de la diphtérie. J'ai eu immédiatement cette idée, qu'il devait exister dans les levures actives une substance immunisante, analogue aux albumines immunisantes des sérums antitoxiques. Je me suis attaché à cette recherche. Je suis arrivé à isoler, à la fin de l'année 1899, de plusieurs échantillons de levure, des extraits albuminoïdes solubles à froid, presque entièrement précipitables par la chaleur en solution acide, et doués d'une action thérapeutique remarquable. De nombreuses expériences sur les ferments solubles des levures, isolés d'après la méthode de Buchner, me permirent de constater que les albuminoïdes thérapeutiques n'étaient doués d'aucune action fermentescible sur les solutions sucrées. J'ai exposé mes premières recherches le 13 juillet 1900, dans une

lecture à l'Académie de Médecine. Ma prétention d'avoir découvert dans des levures une substance immunisante, douée d'une action à peu près identique à celle des anticorps immunisants du sérum anti diphtérique, fut mal accueillie; et des bactériologistes sourirent à cette fantaisie d'un chirurgien. Je n'ai jamais eu l'habitude de m'arrêter pour si peu, et les résultats thérapeutiques que j'obtenais chaque jour m'encourageaient dans la voie que je m'étais tracée. J'ai sélectionné un certain nombre de ferments alcooliques, et je suis arrivé à préparer deux solutions très actives contre l'infection staphylococcique : l'une buvable, à laquelle j'ai donné le nom de Staphylase, pour marquer son action contre le staphylocoque; l'autre, injectable, le sérum végétal antistaphylococcique. J'ai donné le nom de sérum à cette solution pour rappeler, bien que ce ne soit pas un sérum animal, qu'il s'agissait d'une solution albuminoïde immunisante, dont l'action était très analogue à celle des anticorps des sérums d'animaux

vaccinés. Les observations sur l'action de la Staphylase et du sérum végétal anti-staphylococcique sont aujourd'hui en nombre considérable, et le chiffre des malades traités dans le monde entier dépasse un million. J'ai présenté les plus intéressantes de ces observations en 1906 au Congrès international de Lisbonne. L'absorption de Staphylase, dans les cas bénins, et l'injection sous-cutanée de 5 cc. du liquide nommé sérum végétal anti-staphylococcique, dans les affections graves, ont donné des résultats remarquables entre les mains de toutes les personnes qui les ont employées. Tandis que l'action des levures fraîches ou desséchées est d'une irrégularité déconcertante, l'action de mes premiers liquides immunisants contre l'infection staphylococcique se montra d'une constance et d'une régularité parfaites. L'acné à staphylocoques, l'orgelet, les chalazions enflammés, beaucoup de cas de dacryocystite, de conjonctivite, de kératite et d'hypopyon, la furonculose, l'anthrax, l'ostéomyélite au

début, cèdent, presque sans exception, à l'administration de la Staphylase par la voie buccale. Une de mes surprises fut la guérison rapide du coryza. Un soir, je revenais de la chasse par un temps pluvieux; je me sentais atteint d'un coryza violent avec céphalée frontale, sécrétion nasale et lacrymale abondante, douleurs dans les sinus et mouvement fébrile. Je me souvins que, dans mes recherches bactériologiques sur l'influenza, pendant la grande épidémie de 1889, j'avais fréquemment observé le staphylocoque doré à l'état très virulent, associé, dans la sécrétion nasale ou bronchique, au pneumocoque et au bacille de Pfeiffer. La culture des mucosités du coryza aigu pendant les années suivantes m'avait fréquemment donné des colonies presque pures de staphylocoque doré. J'absorbai une assez grande quantité de mes extraits de levures, et je me préparai à me mettre au lit. Ce contretemps me contrariait beaucoup, parce que j'avais un travail pressé à terminer : or, au bout d'une demi-heure, tous les symptômes pénibles

que j'avais éprouvés avaient disparu! Je me mis à table de bon appétit et je travaillai une partie de la nuit. Assurément, me dis-je, les médecins n'ont pas trouvé le moyen de guérir le rhume de cerveau parce que cela n'était pas de leur compétence; il fallait un chirurgien *pour le couper*. J'ai alors étudié l'action de ces solutions contre toutes les infections où le staphylocoque se rencontrait, soit à l'état de pureté, soit en association microbienne. Des guérisons nombreuses et rapides ont été obtenues en peu de jours dans l'impétigo, l'ozène, l'angine pultacée, la bronchite, la bronchorrée, l'entérite, la salpingite, la leucorrhée et la blennorrhée. Dans les cas d'infection grave, comme l'angine phlegmoneuse, la pneumonie, les phlegmons, la lymphangite staphylococcique, l'appendicite, il convient presque toujours d'associer la médication par la voie buccale avec l'injection hypodermique. Mon premier liquide injectable produisait une réaction douloureuse et inflammatoire très vive, et la température pouvait

s'élever de 1 ou 2 degrés. Cette élévation de température était d'ailleurs inconstante et ne présentait aucun rapport direct avec le résultat thérapeutique.

Des résultats très satisfaisants ont été obtenus dans l'appendicite infectieuse. Mais les guérisons les plus inespérées peut-être ont été observées dans la phlébite du sinus caverneux, consécutive à l'anthrax de la face, suivi de phlébite faciale et ophtalmique. Plusieurs cas de cette affection, jusqu'alors toujours mortelle, ont cédé à une seule injection de 5 centimètres cubes du nouveau liquide immunisant. Le gonflement local diminue au bout d'une ou deux heures ; le délire et les accidents cérébraux s'amendent, et c'est à peine si, localement, il a été nécessaire d'évacuer, chez ces malades, quelques gouttes de pus, par une petite incision au thermo cautère. Cette médication s'est répandue rapidement, malgré la résistance d'un grand nombre de médecins, particulièrement en Espagne et dans les colonies espagnoles de l'Amérique. Petit

à petit, de nombreux confrères, à l'exemple de Brocq pour la levure de bière, demandèrent de la Staphylase pour leur usage personnel, parce que leurs clients s'étaient guéris d'eux-mêmes à l'aide de ce médicament. De nombreuses observations furent prises dans les hôpitaux de Paris, notamment dans les services des Drs Toupet, Labadie-Lagrave, Moutard-Martin, Brocq et aussi dans quelques autres services d'où il fut impossible d'obtenir les observations. Des expériences sur ce nouveau traitement furent également entreprises en Russie, sous ma direction, notamment à Moscou, dans la clinique du Dr Modlinski, et à Berlin, à l'hôpital von Langenbeck, dans le service du Pr von Bergmann, où plus de cent cas d'infection staphylococcique furent traités avec succès. Le Pr von Bergmann me montra les observations à un de mes voyages ultérieurs et me promit de m'en adresser la copie; de retour à Paris, il me fut impossible de les obtenir.

Quelques collègues firent également des

expériences sur le traitement de la tuberculose; mais ces expériences furent entreprises en dehors de mon assentiment et ne donnèrent pas de résultats. C'est d'ailleurs une tendance de la pratique actuelle de la médecine, d'essayer les nouvelles méthodes thérapeutiques dans les affections les plus disparates et particulièrement dans celles où le simple raisonnement démontre qu'elles n'ont aucune chance de succès.

Ces premières expériences m'avaient démontré qu'il était possible d'extraire de certaines cellules végétales, telles que les levures de fermentation alcoolique, et en dehors de toute intervention du microbe pathogène, le staphylocoque, une substance à la fois anti-infectieuse et anti-toxique contre ce microbe. Un second point était acquis : la possibilité d'agir par la voie stomacale et d'obtenir par cette voie des effets thérapeutiques aussi rapides que ceux de la sérothérapie anti diphtérique, sans recourir à la méthode hypodermique. Les résultats des injections hypodermiques de cette solu-

tion immunisante démontraient également qu'à dose égale, mon sérum végétal antistaphylococcique était beaucoup plus actif que les sérums thérapeutiques en usage, dont on injecte au moins 10 centimètres cubes chez l'adulte, tandis que la dose maximum de sérum végétal antistaphylococcique était de 5 centimètres cubes.

Le nombre croissant des observations favorables à ce traitement m'engagea à poursuivre mes recherches dans la voie qui m'avait donné les premiers résultats. Je me suis procuré de nombreux types de levures de bière, de vin blanc et de vin rouge de différentes provenances, divers ferments alcooliques, des ferments de fruits et différents types de ferments acétiques, de ferments lactiques et de mycoses non pathogènes. Ces nouvelles recherches m'ont permis d'isoler des albumines organiques d'origine végétale, les unes précipitables par la chaleur en solution acide, les autres solubles à chaud dans l'eau glycérinée et très analogues aux peptones. Il m'a été facile de constater que ces

albumines, toutes extraites des ferments de boissons hygiéniques, ne possédaient, comme on pouvait s'y attendre. aucune action toxique. J'ai étudié l'action de ces substances immunisantes sur la plupart des maladies infectieuses, je les ai sélectionnées par de nombreuses expériences, tantôt en milieu acide, tantôt en milieu neutre ou alcalin et j'ai isolé celles qui présentaient une valeur thérapeutique réelle. Je suis arrivé à préparer des solutions répondant à deux types bien distincts : les premières sont acides; elles contiennent des albumines non précipitables par la chaleur et agissent par la voie stomacale, c'est-à-dire que l'action du suc gastrique n'altère aucunement leur action immunisante; les solutions injectables sont, au contraire, neutres ou presque neutres et contiennent une quantité considérable d'albumine précipitable par la chaleur après acidification. Ces solutions injectables sont rigoureusement stériles. L'examen des unes et des autres à l'éclairage ultra-microscopique de Sgismondi, que j'ai pratiqué au

Collège de France dans le laboratoire du professeur François Franck, avec le concours de Mlle Chevroton, a montré que les substances actives étaient des colloïdes organiques analogues aux albumines animales. L'étude de ces solutions colloïdales me démontra qu'elles possédaient une action thérapeutique très supérieure à celle de mes premiers liquides immunisants. J'étudiai en même temps la combinaison, pour le traitement de certaines maladies infectieuses rebelles, de ces solutions colloïdales thérapeutiques avec des toxines ou des vaccins microbiens provenant des cultures du microbe pathogène.

Ces recherches me conduisirent à la préparation de deux liquides immunisants très actifs, et doués d'une action polyvalente contre la plupart des maladies infectieuses aiguës de l'homme et des animaux. Le premier de ces liquides est acide ; il est destiné à l'ingestion buccale ; le second, qui est neutre ou presque neutre, s'emploie en injections hypodermiques. Étudions, par

exemple, l'action de la solution buvable au début d'une angine aiguë. Cette solution colloïdale organique, absorbée par la voie buccale à la dose de trois ou quatre cuillerées à soupe, s'il s'agit d'un adulte, est assimilée avec une telle rapidité que l'effet thérapeutique est souvent ressenti en moins d'une demi-heure. L'action de la solution injectable est aussi rapide, — elle ne pourrait l'être davantage, — mais elle est plus énergique. S'il s'agit d'un anthrax, la zone inflammatoire s'atténue, les adénopathies cessent d'être douloureuses, et les accidents généraux s'amendent rapidement. Quel est le mécanisme de ce processus thérapeutique? Les examens du sang, faits deux fois par jour chez les malades soumis à l'action de ces solutions colloïdales buvables ou injectables, démontrent une augmentation très sensible du nombre des leucocytes du sang. Ceux-ci, dont le chiffre normal est environ 8000 par millimètre cube, atteignent, au bout de douze ou de vingt-quatre heures, le chiffre de 16000, de 25000, ou davantage.

L'examen du sang doit être fait assez fréquemment chez chaque malade, si l'on veut surprendre la proportion la plus élevée des leucocytes. En effet, les microphages qui, pendant l'état de santé, sont accumulés à l'état de repos dans les organes lymphoïdes et dans la moelle des os, commencent à être mis en mouvement au début du traitement. Dès que les colloïdes phagogènes ont diffusé dans le plasma sanguin, les leucocytes accourent en nombre considérable ; mais ils vont particulièrement s'accumuler autour du point où siège l'infection. Il peut donc arriver que la numération des leucocytes du sang ne révèle pas une hyperleucocytose très intense, parce que les examens du sang ne surprennent que les leucocytes de passage, tandis qu'ils n'indiquent aucunement le nombre colossal des microphages qui circonscrivent la région infectée et concourent à réaliser l'immunité.

Nous avons vu que, chez les malades atteints de suppuration chronique, l'hyperleucocytose pathologique peut atteindre

40 000 leucocytes par millimètre cube, bien que l'état s'aggrave. Ces malades se cachectisent et succombent, malgré l'hyperleucocytose. Si on les traite par les colloïdes phagogènes buvables et injectables à forte dose, on constate qu'au bout de quarante-huit heures le nombre des leucocytes en circulation s'est réduit à 25 000 ou même au-dessous. Cette diminution du nombre des leucocytes en circulation correspond chez ces malades à une réaction favorable. Les colloïdes organiques agissent en *régulateurs* de la leucocytose. L'exactitude de cette interprétation peut être vérifiée très approximativement par la mesure de l'indice phagocytaire des leucocytes avant et après l'action des solutions immunisantes.

J'ai signalé que les globules blancs du pus louable, loin d'être des cellules mortes comme on l'a prétendu jusqu'ici, présentent des mouvements intra-protoplasmiques très actifs et sont doués, lorsqu'on les observe dans des conditions favorables, de contractions amiboïdes. Ces leucocytes cependant

ne contiennent qu'exceptionnellement des cellules microbiennes englobées ; ils sont paralysés par les toxines, qu'ils rejettent hors de l'organisme, et particulièrement par les poisons leucocytaires ou leucocidines, que nous avons étudiés.

L'expérience suivante démontre cette particularité : des leucocytes du pus louable, plusieurs fois lavés à l'eau isotonique et mis en présence du microbe pathogène et d'une petite quantité de sérum sanguin, demeurent à peu près inactifs et englobent à peine quelques microbes ; au contraire, les leucocytes extraits du sang du même sujet et soumis à la même expérience, englobent un grand nombre de cellules microbiennes. Il n'est pas question de déterminer en décimales des différences dans l'indice phagocytaire : la phagocytose est à peu près nulle dans le premier cas, et elle est très active dans le second. Il ne saurait donc y avoir aucun doute. Si d'autre part, on examine, chez un malade infecté, avant et après l'administration des colloïdes phagogènes, l'état du sang au triple

point de vue de la numération quantitative et qualitative des globules blancs et des variations de l'indice phagocytaire, on constate généralement que la phagocytose du microbe pathogène est plus intense sous l'influence de ces colloïdes. Ces expériences démontrent nettement que les colloïdes organiques provoquent la réaction immunisante en augmentant à la fois le nombre et l'activité des microphages, qui se précipitent en masse à l'assaut des microbes et de leurs toxines. C'est à la suite de ces constatations que j'ai donné aux colloïdes extraits des ferments naturels le nom de colloïdes *phagocytogènes* ou, par abréviation, *phagogènes*, et à la solution destinée à la thérapeutique humaine le nom de MYCOLYSINE buvable ou injectable.

On a prétendu que la découverte de la méthode phagogène — car ce néologisme a été immédiatement adopté — ne m'appartenait pas. On m'a opposé le collargol, l'électrargol, le nucléinate de soude. Je me suis déjà expliqué sur ce point. La faillite du

nucléinate de soude et des produits analogues a été trop complète pour que ces substances méritent d'être conservées comme agents thérapeutiques. Elles ne produisent d'ailleurs l'hyperleucocytose qu'à la manière des colloïdes minéraux, le collargol ou l'électrargol : les leucocytes accourent en masse pour débarrasser le sang des impuretés et des corps étrangers solubles ou ultra-microscopiques qui viennent d'y être introduits ; et si occasionnellement il arrive que ces leucocytes aient encore le pouvoir d'absorber quelques microbes, ils ne remplissent ce rôle qu'à titre supplémentaire. L'hyperleucocytose provoquée par les colloïdes métalliques est du même ordre que l'englobement des particules solides nuisibles à l'organisme, chez les animaux inférieurs, par les grandes cellules amiboïdes. Nous avons vu que ces cellules les expulsent au dehors, en sortant elles-mêmes avec leur proie par les stomates cutanés. Chaque cellule vouée à ce service d'épuration sort de l'organisme et meurt dès qu'elle a rempli sa fonction ; mais

elle est immédiatement remplacée par une cellule jeune, comme se fait chez l'homme le renouvellement incessant des microphages et des macrophages.

Toute discussion théorique serait d'ailleurs superflue, et les résultats de l'observation clinique ne permettent aucune comparaison entre l'action problématique de ces substances sur l'infection, et l'action thérapeutique rapide et intense des colloïdes organiques que j'ai découverts. C'est d'ailleurs bien à tort que l'on a comparé à une fermentation l'action thérapeutique de la levure de bière et que l'on a donné aux métaux colloïdaux le nom de ferments métalliques.

Les métaux à l'état colloïdal, je viens de le dire, provoquent l'appel des leucocytes de la même manière que les particules, bien plus volumineuses, des grains de carmin; mais la réaction leucocytaire est identique dans l'un et l'autre cas.

Les substances solubles thérapeutiques des levures n'agissent pas davantage comme ferments, et ces colloïdes phagogènes ren-

trent purement et simplement dans la catégorie des stimulines de la phagocytose, découvertes et décrites par Metchnikoff.

L'action immunisante des colloïdes organiques phagogènes est facile à étudier dans le péritoine du cobaye. J'ai réussi, en variant les préparations, à provoquer soit l'appel des microphages en grande majorité, soit l'arrivée des macrophages seuls ou presque seuls, expérience qui n'avait presque jamais été réalisée par les injections de bouillon salé, de sérum sanguin ou d'une solution de gluten, telle qu'on les emploie dans le laboratoire de Metchnikoff. Cette propriété de certaines préparations colloïdales organiques, de mettre en mouvement les macrophages à l'exclusion presque complète des microphages, est un fait nouveau et dont l'importance n'échappera à aucun des savants qui se consacrent à l'étude de l'immunité.

Avant de passer en revue les résultats thérapeutiques obtenus par l'action des colloïdes phagogènes chez l'homme et chez

les animaux, je dois répondre à une autre objection, qui m'a été faite par des personnalités médicales considérables : « Nous ne pouvons pas comprendre qu'une seule et même substance immunisante puisse avoir une action identique contre des maladies bien distinctes et qui diffèrent à la fois par le microbe pathogène et par leur évolution; chaque toxine spéciale réclame une antitoxine correspondante. » Cette observation démontre que beaucoup de médecins, parmi ceux mêmes qui ont la prétention d'être à la tête de l'enseignement officiel, sont restés ignorants du processus intime de l'immunité. La découverte des anticorps spécifiques par Metchnikoff et Bordet, en 1895, a donné à la plupart d'entre eux l'illusion qu'il suffirait désormais d'inoculer à des chevaux des microbes et des toxines pour obtenir des sérums spécifiques contre toutes les maladies. On abandonna, dans presque tous les laboratoires, l'étude de l'Anatomie Pathologique pour celle de la Bactériologie. Et c'est ainsi qu'en France, à la veille de certains

concours, ont paru, à une date fixée à l'avance, des mémoires dont le résultat avait été également déterminé à l'avance, dans le seul but de créer au candidat des titres scientifiques exceptionnels. Comme il est beaucoup plus facile de cultiver certains microbes que d'apprendre l'histologie normale et l'anatomie pathologique, ce système anti scientifique créa une pléiade de demi-savants, également incapables de faire des recherches originales et d'apprécier les découvertes d'autrui.

Physiologie des phagocytes.

Quel est le rôle des phagocytes en dehors de la préservation contre les poisons et les microbes? Et ces cellules ne jouent-elles pas, dans l'état physiologique, un rôle plus important encore que dans l'état de maladie? La fonction des phagocytes a été élucidée par Metchnikoff et par ses élèves dans leurs rapports avec les poisons et avec les virus; nous avons vu qu'ils absorbent les poisons

minéraux, végétaux et organiques, les venins et les toxines; ils englobent les particules solides étrangères à l'organisme et détruisent les cellules altérées. qui sont vouées à la disparition; ils englobent aussi et digèrent les microbes. Ce rôle actif des phagocytes à l'égard des poisons solubles, des microbes et des particules solides étrangères à l'organisme, permet de supposer qu'ils remplissent un rôle physiologique analogue.

Chez le ver de terre et la plupart des animaux inférieurs, de grands macrophages englobent et transforment les globules graisseux nécessaires à la nutrition; ils saisissent en même temps les particules solides nuisibles qui ont pénétré dans le tube digestif, et les microbes, s'ils viennent à leur contact. Les phagocytes des animaux inférieurs remplissent ainsi un rôle actif dans les phénomènes de la nutrition et de l'assimilation, et accessoirement ils portent au dehors les particules étrangères qu'ils ont englobées, ou bien ils détruisent les microbes.

Le rôle physiologique des phagocytes chez les animaux supérieurs est aussi beaucoup plus important que leur rôle immunisant. Les microphages ne sont appelés à agir contre les poisons et les microbes que lorsque ces corps étrangers viennent à franchir la barrière épidermique ; leur rôle dans l'immunité est donc essentiellement temporaire. Au contraire, leur rôle actif dans l'état de santé est incessant. Il est facile de constater, par des réactions histo chimiques, que les microphages transportent, pendant l'assimilation, non seulement la plupart des substances solubles, mais aussi les graisses, les lécithines, les nucléines, le glycogène, etc. Les substances destinées à l'assimilation ne demeurent pas en solution ou en émulsion dans le plasma sanguin, où les déversent les chylifères et les veinules des villosités intestinales ; mais elles sont immédiatement englobées par les phagocytes.

Il est facile d'étudier ce rôle des microphages en examinant le sang à l'éclairage parabolique, pendant la digestion, ou bien

immédiatement après le repas. Le plasma sanguin, pendant la digestion, renferme une quantité considérable de particules animées du mouvement Brownien. Ces particules sont peu nombreuses longtemps après la fin de la digestion, par exemple le matin, avant le premier déjeuner. On sait que, pendant la digestion, il se produit une hyperleucocytose momentanée. Cette hyperleucocytose coïncide avec l'apparition de toutes les substances assimilables dans le plasma. Elles n'y restent pas, et, de même que les poisons et les grains de carmin, elles sont absorbées par les microphages. Les globules graisseux sont transportés soit dans les muscles, soit, à titre de réserve, dans le tissu cellulaire sous-cutané ou profond; le glycogène est également transporté dans les muscles, où a lieu son utilisation énergétique. Les lécithines et les nucléines sont conduites vers les centres nerveux. Au moment de l'hyperleucocytose de la période de digestion, on rencontre également dans le plasma, en assez grand nombre, des globules rouges jeunes

ou hématoblastes. Le nombre des hématoblastes est parfois presque aussi considérable que le nombre des hématies; ils sont de plus petit diamètre et plus transparents. On remarque facilement que chaque hématoblaste est entouré d'une couronne serrée de petites granulations brillantes et très mobiles, que j'ai nommé bioblastes[1]. Ces granulations sont identiques à celles qui se déplacent dans le sérum; elles sont aussi identiques à celles que contiennent les leucocytes granuleux. Si on examine la préparation dans des conditions satisfaisantes, c'est-à-dire en se servant de l'éclairage parabolique et de la lumière solaire et en maintenant la préparation à une température de 38° par le voisinage d'une lampe électrique à incandescence, on remarque que les leucocytes dits polynucléaires présentent des mouvements amiboïdes très actifs, et que les granulations de leur protoplasma sont animées de mouvements oscillatoires inces-

1. V. p. 33 et *Rev. crit. de méd. et de chir.*, 1909, p. 220.

sants. Lorsque le protoplasma s'allonge d'un côté, les granulations se précipitent en torrent du côté de ce prolongement, et, à leur suite, le lobe le plus voisin du noyau, qui est transparent et très mou. Lorsque la cellule amiboïde s'étrangle à sa partie moyenne, le noyau ne se segmente jamais, mais ses deux moitiés demeurent réunies par un long filament, autour duquel existe un peu de protoplasma. L'étude des microphages du plasma sanguin, pendant leur période d'activité physiologique, permet de constater qu'ils absorbent les granulations mobiles du plasma. On voit également quelques-unes de ces granulations sortir des leucocytes et devenir libres dans le sérum. Cette activité incessante des leucocytes est très remarquable et ne peut s'expliquer en dehors d'un rôle physiologique de tous les instants. J'ai donné le nom de « bioblastes » ou *granulations vitales* aux granulations mobiles du plasma, parce que ces granulations jouent un rôle très important dans l'ensemble des phénomènes vitaux.

J'ai signalé à l'Académie des Sciences, dans le même mémoire, en 1909[1], que l'on distingue très bien, avec un bon éclairage, au centre des hématies, un disque brillant, composé de très petits éléments mobiles. Ce disque est égal en diamètre à celui du noyau des hématies dites nucléées ou à noyau colorable, et paraît être le noyau des globules rouges du sang.

J'insiste encore sur ce point, que les plus délicats de ces détails, particulièrement le nombre incroyable des bioblastes et les noyaux des hématies, ne peuvent être étudiés qu'aux environs de l'heure de midi, par un ciel très clair, de préférence en mai, juin et juillet, à la lumière solaire.

Le rôle des phagocytes dans la désassimilation physiologique est également indiscutable : ils englobent la plupart des matériaux de désassimilation et les transportent vers les organes qui les transforment et les éliminent. Les macro-

1. V. p. 32 et *Rev. crit. de méd. et de chir.*, 1909, p. 220.

phages, de leur côté, vont chercher dans les espaces interlymphatiques les cellules altérées et vouées à la disparition, pour les englober et les digérer, contribuant ainsi à préparer les matériaux de désassimilation, que les leucocytes englobent à leur tour pour les transporter, grâce à la circulation du sang, vers le foie et vers les reins. Ce sont aussi les leucocytes qui englobent et transportent les matériaux de désassimilation qui sont les résidus du travail musculaire.

Les macrophages, chez les animaux supérieurs, s'éliminent parfois, comme les grandes cellules amiboïdes des animaux inférieurs, avec les particules qu'ils ont englobées, par exemple, comme l'a démontré Metchnikoff, dans le phénomène du blanchiment des cheveux.

Lorsqu'on examine le sang avec un bon éclairage, on constate que les lymphocytes et les mononucléaires du plasma ne présentent pas de mouvements amiboïdes, et qu'ils renferment un très petit nombre de bioblastes.

Les leucocytes polynucléaires sont doués au contraire de mouvements amiboïdes très actifs et contiennent dans leur protoplasma des centaines de bioblastes.

Rôle des phagocytes dans l'utilisation des substances médicamenteuses.

L'étude du rôle des phagocytes dans l'état physiologique et dans l'immunisation éclaircit et explique un phénomène très intéressant, que j'ai observé dès le début de mes expériences thérapeutiques.

L'action stimulante des colloïdes phagogènes assure une meilleure utilisation des substances médicamenteuses. Par exemple, dans le rhumatisme articulaire aigu, l'aspirine agit à plus faible dose si l'on institue en même temps la médication par ces colloïdes immunisants. La même observation peut être faite pour presque tous les médicaments actifs. Le rôle des phagocytes dans l'utilisation des substances médicamenteuses est facile à comprendre, d'après l'étude que

nous venons de faire de leur rôle dans l'absorption des poisons solubles et dans la répartition des substances destinées à l'assimilation. Les phagocytes, par leur sensibilité exquise, conservent dans leur intérieur les poisons dont l'action doit être momentanément entravée, et ne laissent échapper au dehors, qu'au moment opportun et à la dose convenable, les quantités destinées à jouer un rôle thérapeutique. L'hyperleucocytose et l'hyperphagocytose produites par l'action des colloïdes phagogènes activent ainsi le rôle des phagocytes aussi bien dans l'état de santé, pour les phénomènes incessants d'assimilation et de désassimilation, que dans l'état de maladie, après l'introduction des substances médicamenteuses.

Action des colloïdes phagogènes dans l'état physiologique.

Les effets généraux de l'administration des colloïdes phagogènes sont très remarquables dans l'état physiologique. L'absorp-

tion buccale de trois ou quatre cuillerées à soupe de la solution buvable produit au bout de très peu de temps, une heure à peine, une sensation de vigueur très nette. La fatigue disparaît et les personnes d'un tempérament apathique ou nonchalant accusent presque sans exception un besoin d'activité. Cette action stimulante se continue aussi longtemps que l'on prolonge l'usage des colloïdes phagogènes.

La sensation de bien-être et de réparation que ressentent les personnes surmenées s'explique très bien, si l'on se reporte au rôle des phagocytes dans l'état de santé : les colloïdes immunisants, en provoquant la suractivité des phagocytes, assurent l'élimination plus rapide des matériaux de désassimilation, dont la persistance au sein de l'organisme est l'origine de certains accidents toxiques ; ils activent également la réparation des cellules et des tissus fatigués, auxquels les leucocytes apportent plus rapidement les matériaux d'assimilation.

On m'a fait une objection : cette suractivité

de la nutrition générale n'exposerait-elle pas l'organisme à une déchéance fatale? Et la rapidité des échanges n'épuiserait-elle pas les cellules normales, qui seraient vouées à une mort prématurée? L'examen des faits démontre qu'il en est tout autrement : la suractivité des phagocytes active la destruction des matériaux de désassimilation, qui sont tous nuisibles, et elle accélère en même temps la réparation des tissus ; elle prévient et retarde ainsi la détérioration et l'usure des cellules de nos organes, en les soustrayant à l'action nocive des toxines endogènes et exogènes.

Mais alors ce sont les phagocytes qui se fatigueront et qui s'épuiseront? Et l'organisme humain, privé de ces cellules protectrices, sera livré sans défense aux agents nuisibles extérieurs, tels que les poisons et les microbes?

Cette objection est tout aussi mal fondée, car les phagocytes sont, comme les globules rouges du sang, l'objet d'un renouvellement incessant; leur vie est éphémère et, dans l'état physiologique, les microphages fatigués

ou devenus paresseux sont immédiatement remplacés par les jeunes cellules, nées dans la moelle des os. L'armée des phagocytes, à laquelle est dévolu le double rôle d'assurer l'équilibre de l'assimilation et de la désassimilation, aussi bien que la protection contre les poisons et les microbes, se renouvelle sans cesse. Elle conserve ainsi sa supériorité sur ses ennemis invisibles, tant qu'une détérioration grave n'a pas compromis, en même temps que la vitalité des cellules protectrices, celle de tout l'organisme.

Anémie. — Auto-intoxications latentes. Migraine. — Neurasthénie.

L'anémie et la débilité chez les enfants disparaissent presque toujours au bout de quelques semaines de médication par la Mycolysine. Les petits malades reprennent leurs forces et leurs couleurs, sans qu'il soit besoin de les soumettre en même temps à la médication phosphatée ou martiale. Il est probable que la suractivité

des phénomènes d'assimilation assure une meilleure utilisation du fer et des phosphates contenus dans les aliments quotidiens, et qui se trouvaient auparavant inutilisés, en raison de la paresse des phagocytes.

Les accidents d'intoxication latente, qui produisent l'état dit de *neurasthénie*, disparaissent très vite par l'usage journalier de la Mycolysine buvable. Cette solution, en activant la phagocytose, neutralise et détruit les matériaux de désassimilation, dont l'élimination incomplète provoque les auto-intoxications latentes et même des états pathologiques graves, tels que les néphrites, le rhumatisme et la goutte.

La disparition des migraines a été observée chez des personnes qui souffraient de ces indispositions depuis un grand nombre d'années. En même temps disparaissent les douleurs rhumatismales et la tendance aux névralgies, qui sont aussi très souvent le résultat des auto-intoxications latentes, consécutives à une désassimilation insuffisante.

L'usage habituel des colloïdes phagogènes entretient l'organisme dans un état de paix armée et de défense incessante contre les poisons et les toxines de toute nature.

Hygiène de la voix et de l'arbre respiratoire.

L'action des colloïdes phagogènes prévient, pendant les temps froids et humides, les enrouements et les altérations de la voix.

Les acteurs, les chanteurs et les avocats peuvent éviter à coup sûr, par leur usage approprié, les accidents d'aphonie auxquels ils sont si fréquemment exposés. Il suffit, par exemple, d'absorber avant un long voyage en automobile, par un temps froid et humide, 3 ou 4 cuillerées à soupe de Mycolysine, pour être certain de ne contracter ni coryza, ni angine, ni bronchite.

Hygiène de l'intestin.

La même médication (solution buvable) prévient presque toutes les inflammations

du tube digestif à la condition, naturellement, d'observer un régime conforme aux lois de l'hygiène et de ne pas commettre d'excès. La Mycolysine prévient, aussi bien chez l'adulte, chez l'enfant et chez les nourrissons, les accidents d'entérite, si souvent rebelles à toute thérapeutique.

A dose massive, les colloïdes phagogènes exercent une action laxative légère. Si cette action laxative est exagérée chez certaines personnes, il faut administrer en même temps une potion ainsi composée :

Potion antilaxative	Sirop de coings. . . .	150 gr.
	Sous-nitrate de bismuth	ãã 10 gr.
	Diascordium.	
	Extrait de ratanhia . .	

Prolongement de la durée moyenne de la vie.

Lorsqu'on étudie avec soin les causes de l'altération des cellules et de la détérioration des organes, on arrive à se convaincre que les petites infections inaperçues et les

auto-intoxications latentes jouent un rôle très important. Ces états pathologiques mal déterminés détériorent insensiblement l'organisme humain et sont, autant que les maladies véritables, des causes de vieillissement prématuré. Les colloïdes phagogènes, qui préviennent et guérissent à la fois ces états pathologiques latents, et les maladies véritables, particulièrement les maladies infectieuses des voies respiratoires, des voies digestives et de la peau, sont capables, par cela même, de prolonger la durée moyenne de la vie humaine.

Leur usage habituel empêche le vieillissement prématuré et relève les forces viriles qui, très souvent, se trouvent affaiblies par suite du surmenage et du ralentissement de l'assimilation. Il est très intéressant de constater que l'action des colloïdes phagogènes sur les forces viriles est très supérieure à celles des injections d'extraits testiculaires et de spermine, que l'on peut d'ailleurs leur associer sans le moindre inconvénient.

Indications et posologie de la médication phagogène.

Les colloïdes phagogènes, par leur action stimulatrice sur les phagocytes, conviennent aussi bien aux cas si nombreux où l'on observe un ralentissement momentané de la nutrition générale qu'aux cas de maladies infectieuses confirmées. Dans l'état physiologique, leur usage accélère et améliore les phénomènes d'assimilation. Dans les maladies infectieuses, la stimulation des phagocytes établit une immunité polyvalente, qui suffit dans la plupart des cas à triompher de l'infection. Cette stimulation des phagocytes assure en même temps une meilleure utilisation des médicaments et des liquides immunisants. Prenons pour exemple le sérum antidiphtérique : traitez un enfant atteint de scarlatine et d'angine mixte à streptocoques et à bacilles de Lœffler par le sérum antidiphtérique ; l'infection aboutit généralement à la mort. Injectez en même

temps 4 ou 5 cc. de la solution injectable de colloïdes phagogènes, et l'enfant guérira.

Nous venons d'étudier dans les paragraphes précédents le rôle de la médication phagogène dans l'état physiologique et dans les états pathologiques latents ou mal déterminés. Nous allons déterminer la posologie de la Mycolysine et nous passerons en revue les résultats obtenus dans la plupart des maladies infectieuses.

POSOLOGIE DE LA MÉDICATION PAR LES COLLOÏDES PHAGOGÈNES

1° Surmenage physique et intellectuel. — Anémie.—Auto-intoxications latentes. — Migraines. — Neurasthénie. — Douleurs rhumatoïdes. — Rhumatisme chronique. — Entérite subaiguë et muco-membraneuse.

Adultes. — Solution buvable : trois ou quatre cuillerées à soupe (de 15 cc. chaque):

cette dose sera répétée deux ou trois fois par vingt-quatre heures. Il peut être utile d'atteindre une dose plus élevée. En ce cas, on absorbera la Mycolysine quatre ou cinq fois par vingt-quatre heures à la dose de 50 cc. chaque fois, soit en tout 200 à 250 c. cubes. Cette solution s'administre de préférence au moment des repas. La Mycolysine est habituellement bien tolérée. Si l'estomac est très délicat, on évitera de la prendre à jeun. On peut la boire pure ou bien additionnée d'eau de Vichy. Pour les enfants, on peut l'étendre d'eau sucrée.

Certaines personnes éprouvent un effet très évident, après une dose faible, par exemple, quatre à six cuillerées à soupe en vingt-quatre heures, chez l'adulte. Cette solution colloïdale étant tout à fait inoffensive, je conseille à chacun d'étudier la dose qui lui convient le mieux.

Dans l'entérite muco-membraneuse, il faut atteindre rapidement la dose de trois ou quatre cuillerées à soupe deux, trois, ou quatre fois par vingt-quatre heures ; on conti-

nuera cette médication sans interruption pendant six semaines. Lorsque l'état du tube digestif s'est amélioré, on peut se contenter de 2 ou 3 cuillerées à soupe matin et soir. On se tiendra prêt à augmenter cette dose à la première alerte. On peut voir céder en quelques semaines des accidents rebelles d'entérite muco-membraneuse, remontant à quinze ou vingt ans.

Chez l'adulte, tous les accidents d'auto-intoxication latente, les migraines, la neurasthénie, les douleurs rhumatoïdes, les accidents du rhumatisme chronique disparaissent presque toujours après quelques semaines de traitement ininterrompu.

Nous verrons plus loin que les colloïdes phagogènes provoquent jusqu'à la résorption phagocytaire des dépôts calcaires et des ostéophytes du rhumatisme déformant et de la goutte.

Enfants. — Les très jeunes enfants, dès la naissance, absorbent sans inconvénient

1. Voir p. 141, *Hygiène de l'intestin*.

trois ou quatre cuillerées à café dans les vingt-quatre heures ; cette dose peut être doublée lorsqu'elle est bien tolérée. Chez les enfants plus âgés, on augmentera la dose d'après le poids et la susceptibilité individuelle.

L'entérite des nouveau-nés et la diarrhée estivale des nourrissons cèdent généralement très vite à l'emploi de la solution buvable. On commencera, chez les nourrissons de quelques semaines, par une demi-cuillerée à café quatre fois par vingt-quatre heures et on augmentera cette dose si l'amélioration ne paraît pas suffisante. Des enfants de huit à dix mois arrivent à absorber quatre ou cinq cuillerées à soupe dans les vingt-quatre heures. Cette médication a fait disparaître en deux ou trois semaines, chez des enfants de six à huit ans, des accidents d'entérite chronique consécutifs à l'allaitement artificiel.

Dans le traitement de l'anémie chez l'enfant, l'emploi de la médication ferrugineuse et phosphatée est un excellent adjuvant, mais cette médication n'est pas indispensable.

2° Maladies infectieuses aiguës.

PÉRIODE DE DÉBUT

Si l'on prend soin d'absorber la solution buvable dès l'apparition des premiers symptômes, toutes les deux heures, à la dose de quatre cuillerées à soupe chaque fois (chez l'adulte), il est facile d'enrayer le coryza aigu, l'angine aiguë, la grippe, la bronchite, le furoncle, la lymphangite, le panaris et la plupart des autres infections. Le coryza et l'angine aiguë peuvent céder une demi-heure après l'administration d'une seule dose de trois ou quatre cuillères à soupe. Si la sédation des symptômes n'est pas obtenue, il faut augmenter la dose et la répéter quatre ou cinq fois dans les vingt-quatre heures, jusqu'à guérison complète. Comme traitement accessoire, on emploiera, dans l'angine, les gargarismes alcalins d'eau bouillie additionnée de 5 à 20 p. 100 de liqueur de Labarraque de la maison Frère, rue Jacob.

Cette solution alcaline d'hyposulfite de soude et de chlorure de sodium équivaut, comme pouvoir antiseptique, à la solution aqueuse de bichlorure de mercure à 1 p. 100, c'est-à-dire qu'une solution de liqueur de Labarraque à 1/10ᵉ équivaut à la solution aqueuse de bichlorure de mercure à 1 p. 1000.

La lésion initiale du furoncle doit être traitée localement par la teinture d'iode concentrée, appliquée avec l'extrémité d'un stylet; on peut également détruire le follicule enflammé par une cautérisation avec le galvano-cautère ou bien avec une simple aiguille d'acier, piquée à l'extrémité d'une petite tige de bois, et que l'on fait rougir sur une lampe à alcool. La petite cautérisation doit pénétrer à 2 ou 3 millimètres; elle n'est pas douloureuse. On peut d'ailleurs insensibiliser localement par une pulvérisation de chlorure d'éthyle; il faut prendre soin de ne pas enflammer les vapeurs de chlorure d'éthyle par le voisinage de la lampe.

Beaucoup de panaris, traités dès le début, guérissent sans incision.

Injections hypodermiques.

Si l'infection se manifeste par des symptômes inquiétants, il faut faire d'emblée une injection hypodermique de 5 cc. de la solution injectable dans la graisse sous-cutanée de la région fémorale externe ou fessière.

PÉRIODE D'ÉTAT

Lorsque l'infection est installée, il ne faut plus compter sur une action thérapeutique aussi rapide. La guérison exige non seulement l'absorption phagocytaire des microbes en voie de pénétration dans des tissus, mais aussi la résolution des lésions inflammatoires, souvent profondes, et la *restitutio ad integrum* des tissus enflammés.

Dans la période d'état des maladies infectieuses aiguës, la solution buvable doit être absorbée à la dose de 50 cent. cubes ; cette dose sera répétée quatre ou cinq fois par vingt-quatre heures. Si l'état général paraît grave d'emblée ou bien s'il s'aggrave au bout de

douze à vingt-quatre heures, on fera immédiatement une première injection sous-cutanée de 5 cc. de la solution injectable. On répétera cette injection, si les accidents ne cèdent pas, 2, 3 ou 4 fois, à douze heures ou bien à vingt-quatre heures d'intervalle. Nous donnerons plus loin les indications spéciales à chaque maladie.

ÉTAT INFECTIEUX TRÈS GRAVE

Lorsque l'état infectieux est d'emblée très grave, ou bien lorsqu'il s'agit d'une aggravation subite d'un état infectieux antérieur, il faut instituer la médication buccale comme plus haut (50 centim. cubes, 4 ou 5 fois dans les vingt-quatre heures) et il faut ne pas hésiter à pratiquer dans les premières vingt-quatre heures jusqu'à 2, 3 ou 4 injections successives de solution injectable de 5 cc. chacune, que l'on fera de quatre en quatre heures. La réaction est très variable ; certains malades ne manifestent aucune douleur locale et aucune élévation de tempéra-

ture après ces fortes doses, tandis que, chez d'autres, une seule injection sous-cutanée de 5 cc. produit une zone inflammatoire d'une certaine étendue et une élévation de température de 1° à 2°. On sait d'ailleurs que cette élévation de température se produit, chez certains sujets, à la suite d'une simple injection de 10 cc. d'une solution stérilisée isotonique de chlorure de sodium.

La médication par les colloïdes phagogènes, lorsqu'elle est administrée convenablement, provoque presque sans exception une réaction favorable et peut déterminer la régression rapide d'accidents infectieux à marche progressive, tels que la bronchopneumonie grippale et la bronchite capillaire, même lorsque le traitement est institué presque *in extremis*.

Dans ces cas toutefois, les injections hypodermiques doivent être faites à dose massive : de 10 cc. à 20 cc. en 24 heures[1].

1. La Mycolysine injectable a été améliorée récemment, de manière à pouvoir être injectée dans les séreuses et dans les veines.

QUATRIÈME LEÇON

TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES AIGUËS ET CHRONIQUES PAR LA MYCOLYSINE

Nous allons passer en revue dans cette leçon le traitement de la plupart des maladies infectieuses, la tuberculose et le cancer exceptés.

AFFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

Coryza.

Le Coryza aigu, traité dès le début, cède le plus souvent à l'absorption de 3 ou 4 cuillerées à soupe de Mycolysine. Les personnes qui ont toujours ce remède à leur disposition évitent à coup sûr le coryza, en absorbant dès les premiers symptômes, — éternuement,

irritation de la muqueuse, — 50 cent. cubes de la solution buvable. Lorsque l'affection date de 2 ou 3 jours, il faut absorber cette solution à la dose de 50 cent. cubes et répéter cette dose toutes les 6 heures.

Le rhume des foins cède fréquemment à cette médication; si l'amélioration n'est que momentanée, il est nécessaire de cautériser la muqueuse des cornets hypertrophiés.

On peut employer aussi, contre le rhume des foins, une poudre à priser au menthol et à la cocaïne :

Poudre.
- Sucre de lait. . . } āā 10 gr.
- Acide borique . .
- Poudre de talc . .
- Menthol . . . . . } āā 0,20 cent.
- Chlor. de cocaïne.

Angine. — Angine pultacée.

Les angines à staphylocoques et les angines polymicrobiennes cèdent très rapidement, même lorsqu'il y a adénopathie bilatérale, œdème pharyngé et hyperthermie.

Beaucoup de personnes ont été guéries définitivement de crises d'angines à répétition qui se produisaient depuis plusieurs années.

Lorsque l'affection est très aiguë, il faut faire une ou deux injections sous-cutanées.

L'angine gangreneuse de Vincent avec spirilles et bacilles fusiformes, compliquée d'hyperthermie, d'un état général grave, de céphalalgie et de trismus, s'amende quelques heures sous l'influence de la double médication buccale et hypodermique. L'état général se modifie favorablement et les plaques gangreneuses s'éliminent.

Les phlegmons de l'amygdale et du voile du palais cèdent le plus souvent en vingt-quatre à quarante-huit heures et se terminent par la résolution. Si le foyer purulent se collecte : ou bien il s'ouvre seul, ou bien il faut pratiquer une ponction avec le bistouri.

L'angine à streptocoques, l'angine diphtéroïde de la scarlatine et le bubon scarlatineux cervical cèdent au même traitement.

L'angine de Ludwig et le phlegmon sus-hyoïdien diffus s'amendent dès le premier

jour et se terminent généralement par la résolution. Le seul traitement local réellement utile est l'emploi de gargarismes tièdes à la liqueur de Labarraque en solution aqueuse de 1/50 à 1/20. Ce gargarisme alcalin dissout les mucosités et les sécrétions inflammatoires et possède en même temps un pouvoir antiseptique énergique.

Dans la diphtérie, il faut associer les injections de Mycolysine et l'injection de sérum antidiphtérique. Localement, on emploiera les gargarismes de liqueur de Labarraque au dixième.

Laryngites.

Parmi les observations de laryngite aiguë intense, guérie rapidement par cette médication, je dois citer un malade de soixante ans, atteint d'angine avec œdème aigu du larynx et suffocation ; la trachéotomie était imminente. Les accidents disparurent quelques heures après une injection sous-cutanée de 5 cc. Les autres cas de laryngite aiguë

ou subaiguë grippale ont cédé, sans exception, à l'absorption et aux injections des solutions buvable et injectable.

Otites et mastoïdites.

J'ai recueilli de nombreuses observations de résolution d'otites moyennes, survenues comme complication d'une angine grippale. Dans la plupart de ces observations, les douleurs étaient très violentes, le tympan était enflammé, saillant, et la paracentèse paraissait urgente.

La résolution commença dès la première injection sous-cutanée. Dans ces cas, il est nécessaire d'absorber la solution buvable à forte dose.

Les premières guérisons de mastoïdites aiguës ont été observées chez deux de mes opérés d'évidement unilatéral, qui furent atteints tout à coup d'une inflammation aiguë des cellules mastoïdiennes de l'autre côté. La résolution fut rapide. Depuis cette époque, un grand nombre de médecins ont obtenu

des résultats identiques en combinant la médication buccale et les injections hypodermiques.

Adénites infectieuses rebelles.

Les adénites subaiguës, consécutives à certaines angines, peuvent aboutir à une tuméfaction parotidienne et cervicale d'un volume considérable, simulant un néoplasme. Elles cèdent rapidement à l'action des colloïdes phagogènes. Il est surprenant de voir disparaître en deux ou trois semaines ces tuméfactions ganglionnaires énormes, semi-fluctuantes et de consistance sarcomateuse.

Phlegmon ligneux du cou.

Le phlegmon ligneux du cou est presque toujours une complication d'une infection pharyngée. J'ai traité plusieurs cas de phlegmons ligneux du cou, occupant tout le plancher buccal, ainsi que la région sus-hyoïdienne. Les malades présentaient un état général grave et se trouvaient menacés de suffocation. La résolution commença dès la

première injection et fut complète au bout de deux ou trois jours. Ces guérisons sont d'autant plus remarquables que l'incision large est souvent incapable de prévenir l'évolution d'une septicémie mortelle. La caractéristique de l'action des colloïdes phagogènes est l'amélioration immédiate de l'état général, qui est suivie au bout de quelques heures de la résolution des phénomènes inflammatoires.

Grippe. — Influenza. Congestion pulmonaire. — Bronchite. Broncho-pneumonie.

La bronchite simple ou grippale et la broncho-pneumonie cèdent rapidement à la même médication. L'ingestion buccale de quatre cuillerées à soupe, répétée quatre fois par vingt-quatre heures, suffit habituellement, si la maladie est traitée dès le début. Lorsque la broncho-pneumonie est dans la période d'état, il faut faire, dans les vingt-quatre premières heures du traitement, 1, 2,

3 ou 4 injections de solution injectable, de 5 cc. chacune. Il est préférable d'injecter, en quelques heures, une dose massive, que de répéter les injections à de longs intervalles. La broncho-pneumonie post-opératoire peut être prévenue presque sans exception par les injections préventives. On obtient également la résolution si l'on institue un traitement énergique dès les premiers symptômes. Depuis la découverte des colloïdes phagogènes, le nombre des broncho-pneumonies post-opératoires peut être réduit dans la proportion de 90 p. 100 à 95 p. 100 du chiffre antérieur. La résolution s'obtient aussi bien dans les cas de broncho-pneumonie consécutive aux opérations sur la cavité buccale, le pharynx et le larynx, que dans la broncho-pneumonie survenant après les laparotomies, par exemple, après l'hystérectomie abdominale ou vaginale.

Une de nos observations les plus intéressantes est celle d'un malade atteint d'asystolie pour lésion valvulaire et de tuberculose du sommet droit, qui fut opéré, presque *in*

extremis, de laparotomie pour kyste hydatique du foie, suppuré et méconnu. Ce malade fut atteint de broncho-pneumonie bilatérale à évolution rapide, avec cyanose des extrémités, pouls filiforme et état asphyxique. Ces symptômes alarmants cédèrent en quelques heures à l'injection des colloïdes phagogènes à dose massive. En cas de danger immédiat, on fera une injection intra-veineuse de 10 cc[1].

Pneumonie lobaire.

La pneumonie lobaire cède habituellement en vingt-quatre heures aux injections hypodermiques. On peut injecter, dans les cas graves, 3 ou 4 tubes de 5 cc., d'heure en heure. Les accidents généraux s'amendent, la température baisse, et, au bout de vingt-quatre ou de quarante-huit heures, la perméabilité des poumons se rétablit. Les pneumonies lobaires, traitées par cette méthode

1. Les tubes de mycolysine pour injection intra-veineuse sont enveloppés d'une notice spéciale. L'étiquette de l'étui de bois porte la mention : **pour injection intra-veineuse.**

dès le 2e, le 3e ou le 4e jour, avortent, pour ainsi dire, et le cycle si régulier de cette maladie est interrompu dès le début du traitement. La liquéfaction de l'exsudat fibrineux peut être comparée à la liquéfaction du bourbillon dans le furoncle et dans l'anthrax, et la température tombe à 37°,8 ou à 37°,5, pour ne plus remonter.

Pleurésie simple.

La pleurésie simple peut être enrayée par les injections hypodermiques, particulièrement lorsqu'elle complique un état infectieux broncho-pulmonaire. La pleurésie séreuse d'origine pneumococcique est la moins grave. Il ne faut pas hésiter à pratiquer la ponction, si l'exsudat dépasse l'angle inférieur de l'omoplate. On préviendra sa reproduction par l'emploi de la médication phagogène.

Pleurésie purulente.

L'état infectieux qui accompagne la pleurésie purulente s'améliore rapidement sous

l'influence des colloïdes phagogènes et l'on peut espérer, si le malade est traité dès le début de l'infection, particulièrement dans le cas de pleurésie à pneumocoque, la résolution complète, après deux ou trois ponctions évacuatrices. Dans la pleurésie à streptocoques, il est presque toujours nécessaire de faire l'opération de l'empyème; la médication phagocytogène modifie rapidement l'état infectieux et l'écoulement purulent.

J'ai obtenu, par cette méthode de traitement, la guérison d'une pleurésie purulente à streptocoques à évolution maligne, compliquant un kyste hydatique suppuré du foie et survenue chez un fonctionnaire colonial, atteint de lésions valvulaires anciennes du cœur. Ce malade présenta, pendant l'évolution dela pleurésie les symptômes de l'endocardite infectieuse. J'ai observé les mêmes résultats dans plusieurs cas de plaies pénétrantes du thorax par balles de revolver, où l'empyème n'a été pratiqué que tardivement, lorsque le malade était en pleine septicémie. La suppuration s'est tarie au bout de

deux ou trois semaines, et le poumon a recouvré son volume normal, de telle manière qu'il ne s'est pas produit de fistule pleurale.

La médication phagogène est également indiquée dans les cas de fistule pleurale consécutive à l'empyème. Le malade est soumis pendant quelque temps à l'action des colloïdes immunisants; si la suppuration persiste, par suite de la rigidité des parois de la cavité, on résèque, sans risquer l'infection générale, les côtes correspondantes, et on traite la plaie par le tamponnement. La cicatrisation est rapide.

Asthme. — Emphysème.

Les nombreuses observations que j'ai reçues, d'amélioration rapide ou de guérison chez les asthmatiques par la médication phagogène, ont éclairci la pathogénie de cette maladie : l'asthme dit essentiel n'existe guère en dehors d'une lésion inflammatoire chronique des bronches, compliquée ou non d'emphysème. La crise d'asthme est le ré-

sultat d'un réflexe provoqué par l'irritation inflammatoire des terminaisons nerveuses de la muqueuse des petites bronches. Cette irritation provoque la crise comme on l'observe par l'inhalation de gaz irritants, les vapeurs de Brome, par exemple. La médication phagogène améliore et guérit aussi bien l'asthme symptomatique que l'asthme dit essentiel.

La capacité respiratoire augmente dès que la résolution des phénomènes inflammatoires a permis aux alvéoles dilatées de recouvrer leur élasticité.

Asthme symptomatique. — Médication phagogène. — Guérison.

Mme H..., ouvrière, rue du Chapeau, à Bruxelles, présente depuis le 15 juillet des crises d'asthme qui la font énormément souffrir. Ces crises se produisent régulièrement deux ou trois fois par semaine. Leur intensité est telle que, pendant la crise (environ 24 heures et même davantage), elle est obligée de rester assise sur une chaise, sans pouvoir faire un mouvement. Elle nous écrit qu'elle est désespérée. Nous lui ordonnons de suivre la médication phagogène par la voie buccale à la dose de 3 cuillerées à soupe 3 ou 4 fois par jour. La

malade nous écrit le 3 décembre la lettre suivante :

« Le résultat est merveilleux. Depuis quinze jours que j'ai commencé l'emploi de la mycolysine, je n'ai pas eu de crises d'étouffements. J'avais un gros rhume, il a complètement disparu; je me trouve heureuse de respirer librement et de pouvoir vaquer à mes occupations. »

Asthme dit essentiel. — Médication phagogène. — Amélioration rapide.

M. X..., cinquante-deux ans, est asthmatique depuis l'âge de dix-huit ans et se traite par toutes les poudres en usage. Les crises sont plus rapprochées et plus violentes pendant les temps froids et humides. En septembre dernier, l'état s'aggrave et il se produit plusieurs fois par semaine des crises de suffocation nocturne très pénibles. Je constate les signes de l'emphysème pulmonaire, compliqué de bronchite chronique, avec expectoration abondante.

Traitement par les colloïdes phagogènes en solution buvable et en injections hypodermiques à partir du 8 octobre 1910. Le jour de la première piqûre, la sensation d'oppression disparaît et la crise ne se produit pas. Disparition simultanée des signes de bronchite et des accès d'asthme. Les crises recommencèrent à la suite de la cessation du traitement et d'un séjour dans un pays marécageux. Le traitement fut repris : amélioration rapide. La

bronchite, qui dure depuis trente ans, est tenace et sujette à des recrudescences; les crises de suffocation cessent lorsque les symptômes de bronchite disparaissent. J'ai conseillé à ce malade de renoncer pendant quelques mois à ses séjours dans la contrée où les accidents réapparaissent.

La médication phagogène améliore très rapidement les accidents de l'emphysème pulmonaire, parce qu'elle combat le parasitisme microbien qui est le point de départ du réflexe nerveux et provoque les crises de suffocation.

MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Stomatite aphteuse ou gangréneuse.

Les accidents de stomatite aphteuse ou gangréneuse cèdent rapidement à la médication intense par les solutions buvable et injectable. L'état général s'améliore; l'élimination des eschares se fait en quelques jours et la réparation est rapide. Il en est de même de la pharyngite et de l'œsophagite aiguë, qui peuvent se produire dans certains cas d'infection microbienne.

Gastrite subaiguë.

Certains états inflammatoires subaigus et chroniques de l'estomac s'améliorent très vite sous l'influence de la même médication. La solution buvable est très bien supportée, même chez la plupart des dyspeptiques. Il est d'ailleurs facile, lorsque l'estomac est intolérant, de l'administrer à dose fractionnée, dans de l'eau d'Évian, dans de l'eau de Vals ou de Vichy, et de préférence au moment des repas. L'action remarquable des colloïdes phagogènes dans certains états gastriques démontre que beaucoup d'entre eux sont d'origine infectieuse.

Entérite subaiguë et chronique.

L'entérite simple ou muco-membraneuse se modifie sous l'influence de la solution buvable, dont l'action est aussi rapide que dans les inflammations de la muqueuse bronchique. Il est nécessaire, dans l'entérite,

d'absorber cette solution quatre fois dans les vingt-quatre heures, en commençant chez l'adulte par trois cuillerées à soupe chaque fois. L'amélioration se produit dans les huit premiers jours, Il faut alors juger si la dose doit être portée à 4 ou même à 5 cuillerées à soupe, et s'il faut la répéter 4 ou 5 fois par vingt-quatre heures. Il y a lieu d'augmenter la dose première lorsque l'entérite n'a pas complètement cédé. Dès que l'amélioration est persistante, on peut, au contraire, diminuer la dose, et se contenter de 3 ou 4 cuillerées à soupe matin et soir, pendant plusieurs mois. On interrompt alors le traitement, que l'on se tient prêt à reprendre à la moindre alerte. Les injections hypodermiques doivent être employées dans les cas graves. Les malades atteints d'entérite chronique voient disparaître en quelques semaines tous les symptômes douloureux et pénibles qui accompagnent cette affection rebelle, et, presque sans exception, il leur redevient possible de supporter une alimentation normale[1].

1. Voir page 141, *Hygiène de l'intestin*.

Typhlite et Appendicite.

Les accidents infectieux de la pérityphlite et de l'appendicite peuvent se terminer très vite par la résolution, sous l'influence de la solution buccale et des injections hypodermiques. L'appendicite et ses complications sont produites par la pénétration des microbes pathogènes de l'intestin dans le tissu lymphoïde de l'appendice. L'orifice de l'appendice, rétréci par la valvule de Gerlach, se dilate quelquefois, comme l'a démontré Metchnikoff, par suite de la pénétration de certains parasites, tels que le trichocéphale; ce petit ver intestinal a une longueur de 2 cm. et son extrémité céphalique est très fine. Dans d'autres cas, l'orifice de l'appendice est dilaté par l'irruption des gaz du gros intestin, dans la constipation. Petit à petit, pénètrent des matières fécales, et avec elles certains corps étrangers intestinaux, dont le rôle est passif. L'appendice s'enflamme et présente des contractions douloureuses, qui se manifestent

sous la forme de coliques appendiculaires. Quelquefois, sous l'influence d'un polyparasitisme composé particulièrement de microbes anaérobies, l'appendice se sphacèle d'emblée. La gangrène de l'appendice peut se produire d'une manière insidieuse. L'emploi des colloïdes phagogènes, dès le moindre symptôme d'appendicite, est le seul moyen de provoquer une réaction d'immunité intense et rapide. Si la crise est légère, cette médication amène la résolution; si la crise est grave, elle provoque l'accumulation des leucocytes autour du foyer infectieux, et prévient l'intoxication générale. Je viens de préparer une nouvelle solution de colloïdes phagogènes, destinée à être injectée, soit dans le péritoine, soit dans les veines, dans les cas exceptionnellement graves.

Le traitement par la solution buvable et par les injections hypodermiques combinées a déterminé la guérison de nombreux cas d'appendicite avec état général grave, hyperthermie, empâtement dans la fosse iliaque et symptômes de suppuration. Si l'opération

s'impose dans la période aiguë, lorsque la péritonite est menaçante, la médication phagocytogène augmente considérablement les chances de succès. Si la résolution se produit, on se tiendra prêt à intervenir à la moindre alerte, sans interrompre cette médication.

Entérite des nourrissons.

La gastro-entérite des nourrissons et la diarrhée infantile disparaissent souvent en quelques jours, sous l'influence de la solution buvable. On peut l'administrer aux nourrissons à la dose de 1 ou 2 cuillerées à café 3 ou 4 fois par jour. Chez les enfants plus âgés et atteints d'entérite chronique consécutive à l'allaitement artificiel, on administrera cette solution par cuillerées à entremets ou par cuillerées à soupe, à la dose de 1 ou 2 cuillerées à entremets ou à soupe, suivant l'âge, 3 ou 4 fois par vingt-quatre heures. J'ai observé un cas où une première dose de 6 cuillerées à café par jour, à l'âge de six ou huit ans, avait déterminé une améliora-

tion sensible. Il a suffi de tripler la dose pour obtenir la guérison au bout de huit jours. Si la diarrhée persiste, on administrera en même temps une potion au sous-nitrate de bismuth, au diascordium et au ratanhia (voir p. 141).

Diarrhée de Cochinchine.

Deux malades atteints de diarrhée de Cochinchine ont été traités par la solution buvable, à la dose de 3 ou 4 cuillerées à soupe, 4 fois par jour. L'amélioration a été évidente dès la première semaine. Le cas le plus grave était celui d'un officier de marine, malade depuis deux ans, et qui avait demandé sa mise à la retraite.

Au bout de deux semaines de traitement, il reprit le service actif.

Ces observations sont démonstratives, et il est probable que l'emploi de cette médication dans les infections intestinales des pays chauds permettra de préciser d'ici peu de nouvelles indications.

Fièvre typhoïde.

Les cas de fièvre typhoïde traités jusqu'ici ont été au nombre de 10, les 9 premiers à l'hôpital de Monaco. Le diagnostic a été vérifié par l'agglutination, suivant le procédé de Widal. L'amélioration de l'état général s'est produite, dans tous les cas, dès le premier jour, et la température est redevenue normale le 2e ou le 3e jour. La Mycolysine doit être administrée 4 fois par jour, à la dose de 4 ou 5 cuillerées à soupe, et on doit pratiquer, dans les cas graves, 1 ou 2 injections sous-cutanées de 5 cc. dans les premières vingt-quatre heures. Les premiers résultats, qui ont été obtenus au printemps dernier par le Dr Du Cazal, à l'hôpital de Monaco, ont démontré que le traitement de la fièvre typhoïde par les colloïdes phagogènes doit être étudié sur un grand nombre de malades, afin de préciser les indications particulières à chaque cas.

Je viens de recevoir l'observation récente

d'un autre cas de fièvre typhoïde, traité au Canada par la solution buvable. L'amélioration a été immédiate, et la maladie s'est terminée par la résolution.

Choléra épidémique. — Peste.

Il serait désirable que l'action des colloïdes phagogènes fût étudiée dans le choléra épidémique et dans la peste, particulièrement dès le début de l'affection.

Ictère catarrhal et infectieux. Hépatites. — Cholécystites. Pancréatites.

Les inflammations microbiennes des annexes du tube digestif doivent être traitées, dès les premiers symptômes, par la solution buvable et par les injections sous-cutanées. L'action des colloïdes phagogènes suffit dans bien des cas pour faire tomber la température et pour provoquer la résolution des accidents inflammatoires. Dans les abcès du

foie, l'administration des colloïdes phagogènes amende les accidents généraux et prévient les phénomènes septicémiques. Il en est de même dans les kystes hydatiques suppurés. L'hépatite infectieuse diffuse et la cholécystite infectieuse sont également susceptibles d'être entravées dans leur évolution et de se terminer par résolution. Lorsque le pus se collecte ou lorsqu'il existe des corps étrangers, par exemple, des calculs biliaires, le traitement par les colloïdes phagogènes atténue les accidents infectieux et confère au malade une résistance vitale exceptionnelle, qui lui permet de subir l'opération sans danger.

APPAREIL CIRCULATOIRE

Péricardites, endocardites et artérites infectieuses.

Les accidents répétés de péricardite et d'endocardite infectieuses s'amendent rapidement sous l'influence de la médication

phagogène, lorsqu'ils sont traités assez à temps. L'endocardite infectieuse n'est bien souvent qu'un symptôme de certaines infections générales ; elle peut aussi se manifester à titre d'affection isolée, c'est-à-dire que les symptômes infectieux ne présentent pas d'autre localisation appréciable que les lésions de l'endocarde valvulaire. Les colloïdes phagogènes doivent être administrés par la voie buccale et en injections hypodermiques, ou intra-veineuses à fortes doses.

Les artérites infectieuses sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne l'a pensé jusqu'ici, et il est certain que les lésions infectieuses non seulement de l'endartère, mais de la tunique moyenne, sont une des causes principales de la dégénérescence athéromateuse. Que les microbes agissent par eux-mêmes ou par leurs toxines, les lésions de la tunique moyenne sont analogues à celles que produisent certaines intoxications, notamment l'alcoolisme. A ce titre, la thérapeutique phagogène peut avoir une action préventive très puissante contre la production

de l'artério-sclérose, des anévrysmes miliaires intra craniens et des véritables anévrysmes artériels.

Phlébites des membres. Phlébite de la veine faciale et du sinus caverneux.

Toutes les variétés de phlébite ont été guéries par l'action des colloïdes phagogènes. Les phlébites variqueuses de la grossesse et la phlegmatia puerpérale ou post-typhique cèdent généralement en vingt-quatre ou quarante-huit heures. Dès que l'amélioration est manifeste, il faut continuer le traitement jusqu'à la disparition complète de la fièvre et des accidents inflammatoires locaux.

Une des guérisons les plus inattendues a été celle d'un confrère de quarante-cinq ans, autrefois atteint de suppuration périanale. Un état infectieux mal déterminé se compliqua de phlébite des 2 membres inférieurs, de phlébite pelvienne et de phlébite

des veines du mésentère. Les veines sous-cutanées sus-pubiennes étaient gonflées, rouges et douloureuses. Il y avait un ballonnement énorme, des vomissements, et la langue était sèche et fuligineuse. Une seule injection de 5 cc. détermina une amélioration immédiate. La résolution se fit en dix jours, après 5 injections bi-hebdomadaires.

La phlébite de la veine faciale, consécutive au furoncle de la lèvre ou de la joue, cède généralement à une seule ou à deux injections hypodermiques. La guérison est presque aussi rapide lorsque la phlébite s'est propagée à la veine ophtalmique et au sinus caverneux. Ces cas étaient autrefois incurables. J'ai publié plusieurs observations de guérison rapide par injection de mes premiers liquides phagogènes. Les malades atteints de phlébite du sinus caverneux tombent rapidement dans le coma. Plusieurs de ces malades, atteints d'exophtalmie double et de délire, ont été guéris par deux ou trois injections sous-cutanées.

L'amélioration se produit moins de deux heures après la première injection. Il est le plus souvent inutile d'inciser les foyers purulents, qui entrent en résolution. S'il reste du pus collecté, on l'évacue par une petite ponction au thermo cautère. On administre en même temps la solution buvable.

SYSTÈME NERVEUX

Méningisme et méningites infectieuses. Méningite cérébro-spinale.

La médication phagogène donne des résultats rapides dans les accidents de méningisme que l'on observe au cours de certains états infectieux. Les injections sous-cutanées répétées ont donné, il y a près d'un an, un résultat remarquable dans un premier cas de méningite cérébro-spinale, à forme prolongée, et qui n'avait pas été diagnostiqué pendant plusieurs semaines. Voici cette première

observation, que je cite *in extenso* en raison de son importance :

Méningite cérébro-spinale à forme prolongée. — État général grave. — Coma. — Accidents cardiaques. — Traitement par la Mycolysine. — Guérison rapide.

Mme G. B..., 39 ans, a été atteinte le 8 avril 1910 d'accidents infectieux avec diarrhée, céphalée frontale persistante, nausées et vomissements. Elle demeura plus de deux heures dans le coma. Cet état s'amenda légèrement, mais la malade continua à présenter des accidents cérébraux ; elle ne supportait aucun aliment : la température oscillait du matin au soir entre 37°2 et 40°.

Elle entra à la fin d'avril à l'hôpital Lariboisière, d'où elle sortit au bout de 17 jours, très amaigrie. La fièvre vespérale variait de 39° à 40°. La céphalée était persistante. Les Drs Barbulée et Dagincourt me prièrent d'examiner la malade, pour juger si la craniectomie était nécessaire. Je la fis entrer à ma clinique le 27 juin. Une ponction lombaire donna un liquide louche, avec hypertension. A l'examen microscopique, beaucoup de leucocytes avec méningocoques intra-cellulaires, partiellement colorables par la méthode de Gram.

Diagnostic. — Méningite cérébro-spinale à forme prolongée.

Le pouls était très régulier. Il y avait de la photophobie, du nystagmus, de l'inégalité pupillaire, des vomissements. Signe de Kernig des deux côtés.

Traitement. — Injection sous-cutanée de 5 cc. de solution injectable, deux jours de suite. Amélioration immédiate. Disparition de tous les symptômes au bout de quarante-huit heures. La malade commence à s'alimenter. La solution buvable est administrée à dose massive. Le 30 juin, une deuxième ponction rachidienne donne un liquide clair ; il n'y a plus de leucocytes, ni de microbes ; on observe de rares lymphocytes ; le 4 juillet la malade est en pleine convalescence et commence à se lever. Guérison rapide.

Je ferai remarquer que, chez cette malade, les injections de liquide phagogène ont été faites simplement sous la peau ; or le résultat thérapeutique a été presque instantané.

Il n'en est pas de même des injections intra-rachidiennes des sérums dits antiméningococciques. Ces sérums produisent souvent l'apparition d'accidents bizarres, et il est très difficile de distinguer, parmi les

symptômes, ceux qui dépendent de la maladie et ceux qui sont provoqués par l'injection de sérum.

Les accidents consécutifs aux injections intra-duremérienne de sérum anti-méningococcique ont été récemment décrits par le Dr Sicard.

Je dois ajouter que la spécificité des sérums dits anti-méningococciques est d'autant plus contestable qu'il faut injecter ces sérums dans le canal rachidien. Or, tout ce que nous savons de l'action des anticorps spécifiques donne à penser qu'il est suffisant d'injecter les sérums spécifiques sous la peau, en un point quelconque du corps. Si l'on remarque en outre qu'il existe plusieurs sérums anti-méningococciques, d'origine différente et qui seraient également actifs, on est amené à conclure que ces sérums ne contiennent aucun anticorps spécifique. Le processus thérapeutique se réduirait ainsi à une stimulation des phagocytes du canal rachidien par le sérum de cheval.

L'emploi de la Mycolysine injectable,

dans la méningite cérébro-spinale, est très supérieur à celui des prétendus sérums spécifiques, puisque l'injection, absolument inoffensive, se fait simplement dans la graisse sous-cutanée, et que le résultat thérapeutique est immédiat.

Plus récemment, nous avons obtenu un résultat assez rapide dans un cas aigu, provenant d'une épidémie survenue dans un pensionnat de jeunes filles, à Montlhéry.

Méningite cérébro-spinale épidémique chez une enfant. — Broncho-pneumonie bilatérale. — Traitement par les colloïdes phagogènes. — Guérison.

La jeune D..., âgée de 12 ans, tombe malade le 16 novembre 1910, au cours d'une épidémie de méningite cérébro-spinale qui sévissait dans la pension où elle se trouvait. Les parents ramènent leur enfant à Paris le 21 novembre et le docteur B..., appelé pour donner ses soins à l'enfant, constate les signes cliniques d'une méningite cérébro-spinale. L'enfant présente une céphalée intense et un état de torpeur particulièrement impressionnant. Sub-délire très accusé. Le ventre

est rétracté en bateau; la raie méningitique apparaît avec une netteté remarquable. Enfin, on constate de la contracture des membres supérieurs et des membres inférieurs. La température est de 41°. Elle persiste à ce degré depuis deux jours. Pour des raisons extra-médicales, la ponction lombaire ne peut être pratiquée.

La médication phagogène de Doyen est immédiatement instituée par le médecin traitant le 21 novembre. L'enfant prend 4 fois par jour 3 cuillerées à bouche de solution phagogène. Peu à peu, les symptômes d'irritation méningée et médullaire s'amendent; le lendemain même l'enfant avait repris connaissance, et la contracture avait complètement disparu. La ponction lombaire révèle la présence d'une hypertension très accusée, et le liquide paraît limpide. L'examen bactériologique ne révèle pas la présence des méningocoques, qui, d'après l'observation antérieure, devaient avoir déjà disparu. La température était tombée à 39°. L'amélioration s'accusait encore, quand, le 23 novembre, la température remonte le soir à 41°, et l'enfant se plaint d'un violent point de côté gauche et d'une gêne respiratoire très accusée. Une diarrhée profuse survient. L'enfant a quelques vomissements alimentaires et expectore des crachats hémoptoïques. A l'auscultation, on reconnaît un foyer de congestion au niveau du lobe supérieur gauche, la respiration est soufflante. On perçoit de l'égophonie. L'enfant reçoit pendant les 24 heures qui

suivent 3 injections de 2 centimètres cubes de liquide phagogène et la médication habituelle est instituée (ventouses, enveloppement humide du tronc).

Le 24 novembre, les signes de congestion pulmonaire augmentent d'intensité à gauche; on perçoit à droite de gros râles sibilants et une pluie de râles humides sur toute la hauteur du poumon droit. Le pouls est à 115, la situation devient très grave. L'on fait à l'enfant dans la matinée une injection de 6 centimètres cubes de liquide phagogène. Vers 2 heures de l'après-midi, la fillette commence à être cyanosée, et vers 3 heures, le médecin traitant, appelé d'urgence, constate que la petite malade est dans le coma. La respiration est stertoreuse et il s'est produit une cyanose extrême des membres et de la figure. Tout semble faire prévoir une fin prochaine. Immédiatement, l'on fait à l'enfant une nouvelle injection souscutanée de 8 centimètres cubes de liquide phagogène et 2 centimètres cubes d'huile camphrée. A 7 heures du soir, la situation ne paraît pas s'être aggravée. Le médecin traitant, convaincu de la nécessité d'agir avec une grande énergie, injecte à nouveau 8 centimètres cubes de mycolysine. Dans la soirée, la petite malade reprend connaissance et reconnaît les siens. Le 25, on pouvait constater une amélioration des signes locaux et de l'état général; le 26, la température était encore de 39°, la respiration toujours très soufflante à

gauche, mais les râles fins avaient disparu complètement du côté droit. L'enfant présente une forte réaction sudorale et une vraie débâcle urinaire se produit. Le lendemain, la température était tombée à 37°,2 et l'on commençait à alimenter la petite malade.

Guérison rapide.

Le diagnostic de ce second cas est indiscutable, car, sur 8 enfants atteints dans ce foyer épidémique, 2 sont morts avant d'avoir pu être transportés à Paris et 2 autres ont été traités à l'hôpital Trousseau par le professeur Netter. L'examen bactériologique a montré chez ces deux enfants l'existence du méningocoque. Le cas qui a été traité par ma méthode provenait du même foyer épidémique; mais, comme je l'ai signalé, la famille n'a pas consenti à accepter la ponction lombaire immédiate. Cette ponction n'ayant été faite que 24 heures après l'injection immunisante, les méningocoques avaient déjà disparu.

Méningo-myélites et radiculites infectieuses.

La paralysie infantile est le résultat d'une dégénérescence des fibres nerveuses, consécutive à une pyrexie infectieuse. Cette pyrexie est caractérisée par un abattement très marqué, avec hyperthermie et douleurs de névrite à topographie médullaire, c'est-à-dire en manchettes superposées. Il est probable que cet état infectieux pourrait être guéri, dès son apparition, par l'action hypodermique des colloïdes phagogènes. Ce résultat sera facilement obtenu, lorsque les médecins auront pris l'habitude d'administrer par la voie buccale et d'injecter la Mycolysine chez les enfants, dès l'apparition des premiers symptômes fébriles.

Je viens d'apprendre que plusieurs guérisons inespérées viennent d'être obtenues chez l'enfant, à Saint-Pétersbourg. Ces résultats m'ont été signalés par le Dr Boris de Harten, qui m'a prié d'expédier immédiatement un certain nombre de tubes injectables.

ORGANES GÉNITO-URINAIRES

Périnéphrite infectieuse.

Les inflammations périnéphrétiques peuvent se terminer par la résolution, à la suite d'un traitement énergique par les colloïdes phagogènes. On se tiendra prêt à donner issue au pus, s'il se collecte. La nouvelle médication fait disparaître les accidents généraux et réduit la maladie à une lésion locale.

Les infections rénales au début peuvent être enrayées par le même traitement. Plusieurs cas d'anurie infectieuse, survenue chez les vieillards ou dans des cas de fièvres éruptives, notamment dans la scarlatine, ont cédé aux injections sous-cutanées au bout de quelques heures. Les cystites infectieuses doivent être traitées à la fois localement — lavages boriqués chauds, injections de protargol de 1 p. 100 à 1 p. 30 — et par la médication phagogène, c'est-à-dire

par l'absorption buccale et par les injections hypodermiques des colloïdes phagogènes.

Lorsque l'infection est très rebelle, il peut être nécessaire de combiner leur action avec l'injection d'un vaccin fait avec des cultures microbiennes provenant du malade, et tuées par la chaleur.

Infection blennorrhagique.

La blennorhagie aiguë est une affection qui devrait disparaître, si les jeunes gens étaient avertis assez à temps qu'il est facile de la guérir en quelques jours, à la seule condition de la traiter dès l'apparition des premiers symptômes.

J'ai démontré, en 1885, que l'uréthrite blennorrhagique cédait très vite aux grandes irrigations de l'urèthre avec le bichlorure de mercure en solution aqueuse, dosé progressivement de 1 pour 30000 à 1 pour 10000 et même à 1 pour 7000. On fait un premier lavage de l'urèthre antérieur, puis on injecte dans la vessie 100 grammes de la so-

lution antiseptique à la température de 38° à 39°; ce liquide est aussitôt évacué. L'injection peut se faire, soit à l'aide d'un récipient suspendu à 2 mètres de hauteur, soit à l'aide d'une simple poire en caoutchouc du volume du poing, munie d'une canule conique en gomme rouge. Au début du traitement, si l'urèthre est très sensible, on peut injecter dans sa partie terminale 2 ou 3 cc. de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 pour 50. Certains sujets, sensibles à des doses même très faibles de sublimé, supportent mieux le permanganate de potasse à 1 pour 5 000, ou la liqueur de Labarraque à 1 p. 200. Le protargol à 1 p. 100 paraît posséder un pouvoir antiseptique au moins égal à celui des solutions précédentes. Il est indispensable : 1° de commencer, pour l'une ou l'autre des solutions antiseptiques, par une dilution non irritante ; 2° d'injecter le liquide à une température suffisante pour produire une légère sensation de chaleur ; 3° de répéter les injections 8 ou 10 fois par jour dans la période aiguë, et en général

après chaque miction, pour ne pas laisser séjourner, dans l'urèthre infecté, de l'urine, excellent milieu de culture pour le gonocoque. Dans la blennorrhagie subaiguë ou chronique, il faut faire 4, 3 ou 2 lavages dans les vingt-quatre heures.

L'absorption buccale de la solution colloïdale suffit souvent à elle seule pour déterminer la guérison rapide de la blennorrhée. Les premières observations de guérison de la blennorrhée par les colloïdes phagogènes remontent à l'année 1905. Un étudiant en médecine, atteint depuis plusieurs mois de blennorrhagie chronique à la suite d'une infection aiguë compliquée de cystite et d'arthrite sacro-iliaque, était complètement découragé par l'insuffisance des traitements qu'il avait suivis. Il prit, pour guérir une poussée d'acné, une de mes anciennes préparations. L'acné disparut ; quelques jours après, il s'aperçut que la blennorrhée était également guérie. Depuis cette époque, j'ai recueilli beaucoup d'observations analogues et les colloïdes phagogènes

se sont montrés d'une activité remarquable dans l'infection blennorrhagique. La solution buvable doit être administrée à la dose de 3 ou 4 cuillerées à soupe ; cette dose sera répétée 4 ou 5 fois par vingt-quatre heures.

Les complications de la blennorrhagie exigent en outre des injections hypodermiques. Voici plusieurs de ces observations.

Infection blennorrhagique grave. Épidydimite et funiculite.

M. O..., 22 ans, ancienne blennorrhée ; accidents aigus très brusques ; 39° ; épidydimyte intense et funiculite. Hydrocèle inflammatoire. Quatre injections hypodermiques en 4 jours. Amélioration immédiate. Chute de la température. Résolution le 6e jour. La médication est continuée par la voie buccale.

Blennorrhagie aiguë, prostatite et cowpérite.

M. X..., blennorrhagie aiguë depuis trois semaines, adénite bilatérale plus marquée à droite avec rougeur et tendance à la suppuration. Inflammation des deux glandes de Cowper. Il y a deux

saillies énormes au périnée de chaque côté du bulbe ; il paraît y avoir du pus collecté ; la peau est rouge. Injection de 5 cc. Disparition des douleurs le 1er jour. Le traitement est continué. Résolution le 5e jour.

Prostatite suppurée avec état infectieux grave.

M. T..., blennorrhagie aiguë. Au bout de 25 jours, signes de prostite suppurée ; état général grave. Au toucher, la prostate est énorme et extrêmement douloureuse. Cessation des douleurs périnéales après la première injection. Le traitement est continué. Résolution en 5 jours.

Arthrite blennorrhagique aiguë.

M. X..., arthrite blennorrhagique aiguë du genou gauche au 8e jour. Température entre 38°5 et 39°. Gonflement local énorme. Résolution rapide par les injections hypodermiques. Guérison en 8 jours.

Arthrite blennorrhagique à forme prolongée.

Mme X..., 25 ans, atteinte de blennorrhagie aiguë vers le 15 juillet 1908. Le 30 juillet, arthrite subaiguë du genou droit ; 40°, douleurs violentes,

malgré un traitement énergique par la glace, l'aspirine, puis par les vésicatoires; la température oscillait encore le 20 septembre entre 38° et 39°. Je fus consulté le 23, par le Dr Conil, au sujet d'une arthrotomie. Je proposai les injections de colloïdes phagogènes. Première injection le 24; amélioration immédiate; 2e injection le 25. La température tombe à 37°2. Le genou reprend son volume normal. La malade reçut 11 injections jusqu'au 4 novembre. A la fin du mois, elle se promenait à bicyclette.

On remarquera que la médication phagogène a enrayé non seulement les suppurations locales, mais aussi les accidents si graves de l'arthrite blennorrhagique. Plusieurs autres observations analogues m'ont été adressées récemment. Elles démontrent que la médication par les colloïdes phagogènes est le meilleur traitement de l'infection blennorrhagique grave.

Métrites. — Salpingites.

Beaucoup de métrites et de salpingites gonococciques ou streptococciques se terminent par la résolution, sous l'influence de la

médication phagogène. Si l'écoulement purulent des métrites chroniques ne disparaît pas complètement, il faut pratiquer l'anesthésie, puis la dilatation du canal cervico-utérin avec les bougies d'Hégar. On fera ensuite l'exploration de la cavité utérine, on la désinfectera avec le nitrate d'argent, avec la teinture d'iode, ou bien à l'aide d'un courant d'air surchauffé. On obtient ainsi la disparition des sécrétions acides, qui sont si rebelles.

Les inflammations microbiennes des ovaires et des trompes et la pelvi-péritonite s'améliorent très vite par l'action des colloïdes phagogènes. Cette médication réalise une véritable immunisation préventive, dans les cas où l'opération s'impose comme le seul moyen d'obtenir une guérison radicale.

On injectera dans le péritoine, 24 heures avant l'opération 5 à 10 cc. de Mycolysine (solution injectable dans les séreuses et dans les veines).

Infection puerpérale.

L'infection post-puerpérale aiguë cède presque sans exception aux injections sous-cutanées, faites à dose massive, lorsqu'elle est traitée avant l'invasion de la péritonite diffuse. Plusieurs cas de guérison rapide ont été obtenus dans des cas d'accidents puerpéraux graves, où l'infection utérine polymicrobienne coïncidait avec une infection mammaire bilatérale à staphylocoques et à streptocoques associés. Ces jeunes accouchées, atteintes d'infection puerpérale suraiguë à streptocoques, avec ou sans rétention placentaire, à la suite de l'accouchement prématuré ou normal, ont été guéries par deux ou trois injections hypodermiques journalières. Je crois utile d'injecter, au début du traitement, 5 cc. toutes les quatre heures, jusqu'à amélioration des symptômes, en ne dépassant pas 4 ou 5 injections et d'injecter 10 cc. de la solution intra-veineuse dans une veine du bras.

FIÈVRES ÉRUPTIVES ET MALADIES DES ENFANTS

Rougeole.

La rougeole, traitée dès le début par les colloïdes phagogènes en solution buvable, guérit sans exception en très peu de jours. Ce résultat était facile à prévoir, si l'on considère que les accidents graves de la rougeole sont presque toujours la bronchite et la broncho-pneumonie. La médication phagogène exerce une action préventive contre toutes les complications de la rougeole, en même temps qu'elle agit contre le virus spécifique. Si l'on traite la maladie après l'apparition des complications broncho-pulmonaires, on réussit presque toujours à les enrayer, même dans des cas qui semblaient désespérés. Il faut agir comme dans les cas de pneumonie et de bronchite capillaire : tant que le malade n'a pas succombé, on a encore une chance de le sauver, en injectant en une

seule fois 3 ou 4 tubes de 5 cc. Un enfant de 4 à 5 ans supporte très bien sous la peau 2 ou 3 tubes, c'est-à-dire 10 ou 15 cc. et, dans les veines, 5 cc.

Scarlatine.

Les observations favorables au traitement de la scarlatine par la médication phagogène se multiplient de jour en jour. Je ne puis mieux faire que de citer les résultats qui ont été présentés au Congrès de Buda-Pesth, en septembre 1909, et qui comprennent, à côté des cas de scarlatines simples, des cas compliqués d'angine grave et d'adénite polymicrobienne, d'anurie, d'hématurie, d'hémoglobinurie, de rhumatisme infectieux et de diphtérie.

Scarlatine simple.

Les observations de scarlatine simple sont au nombre de 60. Elles se décomposent ainsi : après avoir relevé la statistique de 60 cas de scarlatine banale, qui ont donné

comme complications suppurées (adénite, otite, mastoïdite) 12 cas, soit 20 p. 100, les 60 cas suivants ont été traités par la solution buvable : une cuillerée à soupe matin et soir. Complications : une otite légère et une mastoïdite suppurée bénigne ; soit 3,3 p. 100. Toutes les angines ont guéri très rapidement chez ces enfants. Pour compléter le contrôle des 60 premiers cas, non traités par ma méthode et qui ont donné 20 p. 100 de complications sérieuses, on a relevé la statistique des 60 cas qui ont immédiatement suivi la série traitée par les colloïdes phagogènes. Ces 60 cas ont donné, comme complications, 3 otites suppurées et 9 adénopathies suppurées, soit 18 p. 100.

La différence est donc d'environ 15 p. 100 en faveur du traitement par la Mycolysine.

Scarlatine avec complications infectieuses.

Ces résultats acquis, le traitement a été institué dans 40 cas où la gravité de l'état général et les complications immédiates

faisaient craindre un pronostic fâcheux. Je citerai les principales de ces observations :

3 de ces enfants étaient âgés de 19 mois, de 20 mois et de 28 mois ; le premier avait une tumeur blanche du genou. Malgré leur bas âge, l'infection évolua sans gravité.

Parmi les 37 autres cas, nous relevons : 6 cas d'angine pseudo-membraneuse ; un cas d'angine gangréneuse de Vincent ; 8 cas d'angine grave avec herpès inguino-crural ou labio-gingival ; un cas d'angine grave avec otite moyenne (résolution) ; 3 cas d'adénopathie retro-maxillaire considérable (résolution) ; 8 cas d'érythème infectieux secondaire, avec symptômes généraux graves, tous guéris ; deux de ces enfants venaient d'être opérés l'un de hernie, l'autre d'appendicite ; un troisième était atteint de tuberculose et de maladie d'Addison.

Nous devons noter également un syphilitique héréditaire atteint de broncho-pneumonie grave (résolution) ; un cas de néphrite hémorragique datant de trois semaines ; l'hématurie cessa après deux injections de

Mycolysine; convalescence rapide. Notons encore 3 cas de rhumatisme articulaire franc et de rhumatisme infectieux : 1 cas d'hémoglobinurie à l'âge de 7 ans (résolution). Un autre enfant âgé de 8 ans, atteint d'otite droite et de mastoïdite, présenta de la thrombose des sinus avec exophtalmie et état comateux. Une seule injection sous-cutanée fit disparaître ces accidents en quelques heures.

Scarlatine compliquée de diphtérie vraie, avec bacilles de Lœfler.

Nous citerons enfin 2 cas de diphtérie grave chez des scarlatineux. Le premier, âgé de 13 ans 1/2, arriva au 20e jour de la scarlatine; son frère était mort huit jours auparavant de la diphtérie. Cet enfant était atteint aussi de stomatite et d'amygdalite gangréneuse. Il reçut du sérum de Roux contre la diphtérie et de la Mycolysine contre les infections secondaires. Guérison rapide.

Le second enfant, âgé de quatre ans, atteint de scarlatine aiguë et de diphtérie,

est arrivé dans un état désespéré : délire, jetage nasal, stomatite ulcéro-membraneuse, grosse adénopathie cervicale. Traitement : sérum de Roux contre la diphtérie et injections de Mycolysine contre les infections secondaires. Guérison.

Ces deux derniers cas sont très intéressants parce que les cas antérieurs de scarlatine compliquée de diphtérie vraie, après avoir été améliorés par le sérum de Roux, avaient tous succombé à l'infection secondaire. Les colloïdes phagogènes, en activant la phagocytose, ont augmenté la rapidité d'action du sérum de Roux, en même temps qu'ils ont jugulé les infections secondaires.

Ces observations sont concluantes et démontrent que la médication phagogène agit à la fois contre le virus scarlatineux et contre les infections associées.

Varicelle.

Les cas de varicelles graves traités par les colloïdes phagogènes se sont tous terminés

favorablement. Il s'agissait soit de varicelle ulcéreuse avec éruption sur la muqueuse linguale, soit de varicelle compliquée de stomatite ulcéro-membraneuse et d'eczéma impétigineux de la face, avec broncho-pneumonie. Dans un autre cas, la varicelle était survenue pendant la convalescence d'une scarlatine. Cet enfant, traité d'abord par la solution buvable, était resté très faible. Huit jours après la cessation du traitement, il présenta des accidents d'infection purulente, avec abcès sous-cutanés multiples. La Mycolysine fut administrée de nouveau à forte dose en injections hypodermiques, et les accidents infectieux disparurent en quelques jours.

Variole.

Je n'ai pas eu l'occasion de traiter des cas de variole. Il est vraisemblable que les accidents de suppuration cutanée de cette pyrexie infectieuse seraient puissamment modifiés par l'action des colloïdes phagogènes.

Coqueluche.

Tous les cas de coqueluche traités par la solution buvable à forte dose ont été rapidement modifiés. Cette solution doit être ingérée 4 fois par 24 heures, d'après la posologie déjà indiquée, et il est utile de faire tous les jours ou tous les 2 jours une injection hypodermique de 3 à 5 cc.

PYREXIES A HÉMATOZOAIRES

Fièvre paludéenne et paludisme chronique.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des accidents paludiques aigus ; mais il est vraisemblable, si l'on envisage les résultats obtenus dans le paludisme chronique, que les colloïdes phagogènes peuvent être en pareil cas un adjuvant extraordinaire de la quinine.

Plusieurs malades, atteints d'accidents paludéens chroniques, ont été traités par la Mycolysine en gestion buccale à la dose de 3 ou 4 cuillerées à soupe, répétée toutes les 6 heures.

Ils ont observé, dès les premiers jours, la disparition des accès et des symptômes généraux qui n'avaient pu être amendés par aucun autre traitement, même par les arsenicaux.

Fièvre de Malte.

Le même traitement a été expérimenté dans un cas de fièvre de Malte, où il a déterminé la cessation rapide des accidents : absorption buccale et injections hypodermiques, répétées de 2 en 2 jours.

Ce résultat donne à prévoir que dans les autres infections du sang, la stimulation de la phagocytose par la Mycolysine pourra suffire pour enrayer des accidents jusqu'alors incurables. On devra employer dans les cas rebelles, les injections intra-veineuses.

MALADIES DE LA NUTRITION

Rhumatisme.

Le rhumatisme aigu articulaire et musculaire est produit par l'action locale de certaines toxines microbiennes. La combi-

naison de la médication phagogène et de la médication décongestionnante, salicylate de soude, aspirine, etc., provoque habituellement une amélioration rapide.

Le salicylate de soude et l'aspirine agissent avec beaucoup plus d'intensité lorsque le malade est sous l'action de la Mycolysine.

Dans le rhumatisme subaigu et chronique, la médication phagogène doit être continuée très longtemps. Nous observons un certain nombre de cas où la guérison paraît complète. Les déformités articulaires du rhumatisme déformant s'atténuent et peuvent disparaître au bout de 6 à 8 mois d'un traitement régulier.

Goutte.

La goutte, comme le rhumatisme, a une origine infectieuse.

La médication phagogène active chez les goutteux les phénomènes d'assimilation et de nutrition. Elle doit être associée, pendant l'accès, à la médication calmante et décongestionnante, et, pendant l'intervalle des

accès, au régime alimentaire et à la médication alcaline lithinée.

Diabète.

L'usage des colloïdes phagogènes améliore très rapidement l'état général de la plupart des diabétiques. Ce résultat semble dû, comme dans le rhumatisme et dans la goutte, à l'action stimulatrice de ces colloïdes sur le rôle des phagocytes dans les phénomènes journaliers de l'assimilation et de la désassimilation. Le glycose diminue et le malade se trouve à l'abri des accidents infectieux qui le menaçaient sans cesse : furoncle, anthrax, érysipèle, pneumonie, lymphangite, gangrène, etc.

MALADIES DES YEUX

Orgeolet, conjonctivite, kératite, hypopyon, etc.

L'action des colloïdes phagogènes est remarquable aussi bien dans l'orgeolet, dans la conjonctivite aiguë, dans la kératite in-

terstitielle ou ulcéreuse, dans l'hypopyon et dans certains cas d'inflammation des membranes profondes de l'œil. Les résultats obtenus par les colloïdes phagogènes, dans plusieurs cas d'infection post-opératoire, semblent démontrer que cette médication doit être employée préventivement avant toutes les interventions graves sur le globe de l'œil, particulièrement avant l'opération de la cataracte. Le même traitement permet d'obtenir très vite l'amélioration et la guérison de la dacryocystite suppurée.

MALADIES DES OREILLES

Furoncle. — Myringite. Suppuration de la caisse et de l'antre.

Les furoncles du conduit auditif externe, affection si douloureuse, cèdent en quelques heures à l'ingestion et à l'injection des colloïdes phagogènes de la Mycolysine.

Les inflammations aiguës du tympan et de l'oreille moyenne, myringites, abcès de la caisse, et l'infection des cellules mas-

toïdiennes, se terminent presque toujours par la résolution, lorsqu'on administre assez à temps cette médication. S'il devient nécessaire de faire la paracentèse du tympan ou de donner issue à une suppuration de l'antre mastoïdien, l'administration des colloïdes phagogènes accélère considérablement la cicatrisation.

MALADIES DES FOSSES NASALES

Coryza aiguë et chronique, ozène, sinusites.

Nous avons déjà indiqué l'action de la Mycolysine sur le coryza et sur le rhume des foins. Elle a donné également des résultats remarquables dans plusieurs cas de rhinite chronique, d'ozène et de sinusites rebelles.

MALADIES DE LA PEAU

Furonculose.

L'affection typique pour l'appréciation de la thérapeutique par les colloïdes phago-

gènes est le furoncle. Le furoncle, traité dès le début par une médication intensive, se termine presque toujours par la résolution. Si le bourbillon est déjà formé ou bien s'il existe une inflammation très douloureuse et compliquée d'adénite, le malade ressent presque toujours, une ou deux heures après l'absorption des 4 premières cuillerées à soupe de la solution buvable, un soulagement très appréciable. Lorsque la douleur est très vive, il faut absorber cette solution 4 fois par jour et faire le premier jour une ou deux injections sous-cutanées. Lorsque le furoncle présente déjà un petit orifice, le pus devient moins abondant, le bourbillon se liquéfie et s'élimine par cette petite ouverture; quelquefois même, il est détruit par les phagocytes. Certains furoncles guérissent en deux ou trois jours. Rarement, ils durent plus de cinq à six jours. Si certains sujets paraissent rebelles à l'action de la solution buvable, il faut augmenter les doses et ne pas craindre de multiplier les injections sous-cutanées de Mycolysine injectable. Il ne

faut jamais, je dois insister sur ce point, inciser un furoncle avec le bistouri. On se contentera d'appliquer un ouataplasme Langlebert, qui sera renouvelé 4 fois par vingt-quatre heures. Si la suppuration est en cours et si l'orifice est trop petit pour l'issue du bourbillon, on l'agrandira avec le thermocautère, après anesthésie locale. Quelquefois le furoncle s'affaisse, et il persiste une petite saillie rosée et fluctuante. En pareil cas, on évacuera le pus par une petite pointe de feu.

La plupart des cas de furonculose cèdent rapidement à l'action des colloïdes phagogènes. Le Dr Du Cazal a observé à l'hôpital de Monaco plusieurs résultats remarquables de ce traitement dans la furonculose grave. Il s'agissait de malades convalescents de fièvre typhoïde, très cachectiques, et qui présentaient une poussée de furonculose généralisée : l'inflammation et la suppuration ont été taries en vingt-quatre heures.

Anthrax.

L'anthrax peut être considéré comme un groupe de furoncles confluents. Certains anthrax présentent une marche envahissante, au point de former une tumeur considérable et d'exposer à des accidents infectieux mortels. Le staphylocoque s'inocule de proche en proche, et détermine la nécrose des tissus envahis. L'anthrax est particulièrement grave chez les diabétiques. Deux modes de traitement étaient jusqu'ici en présence : les pulvérisations antiseptiques et l'incision cruciale avce le bistouri ou avec le thermocautère. Les pulvérisations antiseptiques ont été recommandées par Verneuil. L'évolution spontanée de l'anthrax sous le spray du pulvérisateur à vapeur est généralement plus bénigne qu'après l'incision cruciale avec le bistouri ou le thermocautère. L'incision cruciale au fer rouge n'entrave aucunement l'évolution envahissante des anthrax malins.

Ces traitements doivent être abandonnés. En effet, il suffit d'avoir expérimenté une seule fois le traitement de l'anthrax par les colloïdes phagogènes en absorption buccale et en injections hypodermiques, pour renoncer immédiatement à toute autre thérapeutique. Quelle que soit la période où le traitement est commencé, il faut administrer la solution buvable à la dose de 3 ou cuillerées à 4 soupe, 4 fois dans les vingt-quatre heures. Si le cas est bénin, on injectera 5 cc. de Mycolysine injectable. Si le cas est grave, on fera 2 ou 3 injections successives. C'est la même méthode que j'ai recommandée dans les infections pulmonaires graves. Comme traitement local, les cataplasmes de farine de lin fréquemment renouvelés sont le meilleur topique; leur action procure un soulagement immédiat. L'incision au bistouri, je dois le répéter, aussi bien que l'incision cruciale au thermocautère, doivent être proscrites sans exception. Le bistouri, loin de limiter l'infection, ouvre des espaces lymphatiques, où s'inocule

le microbe pathogène. Les incisions multiples au thermocautère font des délabrements inutiles. Au contraire, l'action immunisante des colloïdes phagogènes est immédiate. Dès les premières heures, la douleur diminue et les phénomènes inflammatoires s'amendent. L'anthrax, traité au début, peut s'affaisser en vingt-quatre heures et guérit souvent sans suppuration. Lorsque le bourbillon est formé, sa résorption est exceptionnelle ; mais l'action des colloïdes phagogènes détermine en quelques heures l'arrêt du processus inflammatoire. La suppuration se tarit, les bourbillons, généralement énormes, se liquéfient et sont éliminés sans douleur par de petits orifices ; s'il existe des points fluctuants, on fait une ponction avec le thermocautère, après anesthésie locale, et on extrait les bourbillons avec une petite pince. Dès que les bourbillons sont éliminés, la cicatrisation se fait en quelques jours ; à cette période, il suffit de saupoudrer les orifices avec de la poudre de protéol[1]. Aucun

1. Combinaison de la caséine et de l'aldéhyde formique.

anthrax ne subit l'évolution maligne s'il est traité assez à temps par les colloïdes phagogènes.

On peut également traiter l'anthrax, à quelque période qu'il se présente, par une méthode mixte et qui prévaudra peut-être comme traitement abortif : la Mycolysine est administrée à fortes doses par la bouche et en injections sous-cutanées; si, au bout de vingt-quatre heures, l'anthrax ne s'est pas complètement affaissé, on pratique l'anesthésie générale au chlorure d'éthyle, on ponctionne au thermocautère les points acuminés, qui correspondent à autant de furoncles, et l'on extirpe complètement les bourbillons avec la curette. On tamponne les cavités avec de la gaze imbibée de bichlorure de mercure à 2 p. 1000, on applique un cataplasme de farine de lin préparé aseptiquement et l'on continue le traitement par les colloïdes phagogènes.

La résolution des anthrax volumineux est ainsi obtenue dans le délai minimum, c'est-à-dire en moins d'une semaine.

Acné simple et varioliforme. Eczéma. — Impétigo. — Herpès. Zona. — Psoriaris.

L'acné dans toutes ses formes, un grand nombre de cas d'eczéma, l'impétigo des jeunes enfants, l'herpès, le zona cèdent presque toujours au bout de quelques jours à l'ingestion buccale de la solution immunisante. Il est préférable de faire suivre dès le début un traitement intensif; si l'état local ne se modifie pas rapidement, il faut pratiquer une série d'injections hypodermiques à des intervalles de un, de deux ou de trois jours.

Je citerai deux observations intéressantes :

Impétigo. — Lymphangite chronique. Médication phagogène. — Guérison.

L'enfant X..., âgé de 8 ans, est atteint d'un impétigo grave, forme de Hébra. Cet impétigo s'accompagne de démangeaisons insupportables et de lymphangite chronique. L'enfant reçoit une injec-

tion de 2 cc. et absorbe une cuiller à bouche de Mycolysine buvable toutes les quatre heures, pnedant huit jours. A cette date, la dermatose avait complètement disparu, tandis qu'elle avait résisté à tous les traitements pendant plusieurs mois.

Le médecin a écrit : « Je suis émerveillé de ce résultat et je viens vous prier de vouloir bien m'envoyer à nouveau de ce précieux produit. »

Psoriasis généralisé. — Médication phagogène. — Guérison.

M. R..., âgé de 25 ans, électricien à Neuilly-sur-Marne, est atteint de psoriasis généralisé depuis plusieurs années. Cette affection a été rebelle à tout traitement. Elle s'étend sur les mains, les bras, les jambes et le tronc, sous forme de plaques éruptives d'un rougejambonné et très disséminées.

Le Dr G. V... commence, le 21 juillet, la médication phagogène. Dès la troisième piqûre, le 1er septembre, les rougeurs ont commencé à pâlir. A la sixième piqûre, on remarque une amélioration considérable ; la plus grande partie des plaques ont disparu ou changé de nature. Toutes les lésions sont en bonne voie de guérison et le malade déclare que depuis trois ans, sans l'influence d'aucun

traitement, il n'a jamais constaté une telle transformation. Le 25 septembre, à la neuvième piqûre, la peau est redevenue saine et le malade part à la campagne, entièrement guéri.

Abcès tubéreux.

L'abcès tubéreux, qu'il soit unique ou bien qu'il y ait envahissement de tout un groupe de follicules axillaires, cède aussi rapidement que le furoncle à la médication phagogène.

Panaris.

Le panaris ne présente pas, à l'exemple du furoncle, un microbisme constant. Le panaris de la phalangette peut être causé par le staphylocoque doré ou par le streptocoque, avec des associations microbiennes très variées. Les panaris à pus virulent sont souvent ceux qui proviennent d'une piqûre par arête de poisson, chez les aides-cuisiniers. Les panaris de la phalange et de la phalangine envahissent rapidement les gaines

tendineuses. Les panaris de la phalange et de la phalangine sont particulièrement envahissants lorsqu'ils sont occasionnés par le streptocoque.

Le durillon forcé se limite le plus souvent aux aréoles sous-cutanées.

Le panaris anthracoïde se produit particulièrement à la face dorsale des doigts de la main ; il renferme toujours un petit bourbillon. On observe aussi le bourbillon dans certains panaris de la phalangette, qui peut se nécroser et s'éliminer au dehors.

Dès les premiers symptômes du panaris, il faut administrer la solution buvable à très fortes doses et pratiquer dans les premières vingt-quatre heures, à six heures d'intervalle, une ou deux injections hypodermiques de 5 cc.

La résolution a lieu très souvent au bout de vingt-quatre heures. Si la médication par les colloïdes phagogènes n'est pas employée assez à temps et si le pus se collecte, il faut inciser. Pour le panaris de la phalangette, le bistouri doit intéresser le périoste. Pour le panaris de la phalangine et de la pha-

lange, le bistouri doit sectionner longitudinalement, jusqu'à la gaine tendineuse, le pli de flexion digito-palmaire et, si cela ne suffit pas, le pli de flexion de l'articulation de la phalange et de la phalangine. S'il existe déjà un phlegmon de la main, il faut pratiquer toutes les incisions nécessaires, placer des drains de verre et soumettre la main et l'avant-bras à la balnéation ou bien à l'irrigation continue. J'ai déjà signalé que les panaris à streptocoques de la grande gaine palmaire étaient les plus graves. La Mycolysine m'a donné, dans un grand nombre de ces cas, des résultats inespérés.

Lymphangite. — Adénite.

La plupart des cas de lymphangite et d'adénite, traités par la médication phagogène avant la formation d'un abcès collecté, se terminent par résolution. Si le pus se collecte, il suffit de faire une petite incision avec le bistouri ou le thermocautère. J'emploie toujours l'anesthésie générale ou locale

au chlorure d'éthyle. Si l'on fait l'anesthésie générale, on peut évacuer le contenu de la coque ganglionnaire avec une curette.

Chéloïdes infectieuses.

J'ai traité un certain nombre de chéloïdes infectieuses de la nuque, consécutives à la furonculose ou à l'anthrax. La lésion est nettement produite par la persistance de petits foyers de staphylocoques dans la profondeur du derme ; l'extirpation de ces chéloïdes avec le bistouri est suivie presque sans exception de récidive. Il en est tout autrement si l'on institue d'abord le traitement par les colloïdes phagogènes. Dès que les phénomènes inflammatoires sont amendés, on extirpe le tissu pathologique avec le bistouri et l'on pratique la réunion immédiate. L'opération, ainsi combinée avec le traitement phagogène, n'est pas suivie de récidive.

Phlegmons.

Les phlegmons, quels qu'ils soient, superficiels ou profonds, staphylococciques, streptococciques ou polymicrobiens, doivent être traités, à l'exemple de l'anthrax, par la médication phagogène, buccale et hypodermique. Lorsque le cas est grave, il ne faut pas craindre d'augmenter les doses et de multiplier les injections. Si le pus se collecte, il faut l'évacuer par une ou plusieurs incisions ou ponctions au thermocautère. La plaie sera traitée de préférence par le tamponnement, qui assure mieux le drainage que les tubes de caoutchouc ou de verre.

Périostites. — Ostéites. — Ostéomyélites.

Les périostites et les ostéites infectieuses, de même que l'ostéomyélite épiphysaire des adolescents et des adultes, sont occasionnées le plus souvent par le staphylocoque, quelquefois par le streptocoque ou par d'autres

microbes, comme le pneumocoque, le bacille typhique et le bactérium coli. Ces infections surviennent presque toujours par la voie embolique, chez des sujets où les microbes, provenant d'une angine ou d'un furoncle, et circulant dans le plasma sanguin, n'ont pas été complètement détruits par les phagocytes. Survient-il un traumatisme, un décollement épiphysaire, les microbes, libres dans le plasma sanguin, où ils étaient inactifs, ou bien inclus dans des leucocytes et non complètement détruits, germent dans le foyer traumatique, et le transforment en foyer infectieux.

La médication phagogène buccale et hypodermique, instituée avec énergie dès les premiers symptômes, fait disparaître presque toujours les accidents généraux et amène souvent la résolution complète des accidents locaux. Si le pus se collecte, et surtout lorsqu'il existe des signes de suppuration intra-osseuse, il faut inciser le foyer et évider l'os avec la fraise et le trépan à cliquet, ou bien avec l'instrumentation électrique. On

perce plusieurs orifices, que l'on réunit en forme de gouttière[1]. La réparation est rapide. S'il existe des fistules anciennes et des séquestres, il faut instituer la médication phagogène avant d'entreprendre l'opération, de manière à prévenir l'inoculation des microbes dans la plaie.

On sait que le staphylocoque ou le streptocoque, restés inoffensifs depuis plusieurs années au fond d'un trajet fistuleux, peuvent présenter un accroissement subit de leur virulence et produire une infection mortelle. Ces accidents seront prévenus par l'emploi préventif des colloïdes phagogènes.

Érysipèle.

L'érysipèle présente une gravité très variable, suivant qu'il s'agit soit d'un érysipèle ambulant chez un alcoolique ou chez un cachectique, — forme la plus grave — soit d'un érysipèle de la face ou d'un érysipèle

1. Voir Doyen. *Traité de thér. chir. et de tech. opér.* (Maloine. — Éditeur.)

à répétition. Les colloïdes phagogènes doivent être administrés, dans l'érysipèle, dès les premiers symptômes : apparition de la rougeur, frisson, hyperthermie. Il est presque toujours possible d'enrayer l'évolution de l'érysipèle, si l'on agit tout au début.

On fera absorber la solution buvable 4 fois par vingt-quatre heures à la dose de 4 ou 5 cuillerées à soupe chaque fois, et l'on répétera les injections hypodermiques de dix en dix heures, jusqu'à 2, 3 ou 4 tubes de 5 cc., suivant la gravité du cas. Certains érysipèles cèdent très vite à l'action des colloïdes phagogènes; mais ce résultat n'est pas toujours obtenu, particulièrement si l'on commence le traitement lorsque la maladie est déjà dans la période d'état. Il faut toujours considérer l'infection streptococcique comme très grave; certains malades présentent de l'albuminurie presque dès l'apparition de l'exanthème, et leur résistance vitale peut être tellement affaiblie qu'il devienne impossible de provoquer une réaction leucocytaire favorable.

INFECTION PURULENTE ET SEPTICÉMIE

Infection purulente à staphylocoques et à streptocoques.

Les cas d'infection purulente à évolution subaiguë, et caractérisés par l'évolution d'abcès multiples, peuvent céder en quelques jours à l'action des colloïdes phagogènes : on obtiendra ainsi la guérison de certains cas déjà presque désespérés, particulièrement dans l'infection par le staphylocoque. J'ai observé des guérisons analogues dans l'infection streptococcique, compliquée d'envahissement des grandes séreuses articulaires. Ces résultats sont analogues à ceux que j'ai signalés dans la fièvre puerpérale et dans l'érysipèle, où le streptocoque est le seul organisme pathogène. Les suppurations streptococciques des séreuses doivent être traitées par l'incision et le drainage. L'infection devient incurable lorsque les

abcès miliaires ont envahi le foie, les reins et les poumons.

Arthrites infectieuses.

Je citerai, parmi d'autres cas, la résolution d'une arthrite aiguë du coude, d'origine streptococcique probable, et qui paraissait devoir exiger l'arthrotomie. Les injections de Mycolysine ont provoqué l'arrêt immédiat et la régression rapide des accidents infectieux.

Piqûre anatomique.

La médication intensive par la mycolysine est suivie presque sans exception de la résolution rapide des accidents septicémiques produits par une piqûre septique, et particulièrement par la piqûre anatomique. Les injections de Mycolysine ont été suivies, il y a quelques mois, d'un résultat inespéré chez un collègue, ancien interne des hôpitaux et ancien chef de clinique de la Faculté, qui

était atteint de piqûre anatomique. Deux autres jeunes médecins venaient de succomber dans des circonstances analogues, et le cas était considéré comme irrémédiable. Un de mes camarades d'internat traita ce jeune confrère par les injections de colloïdes phagogènes et fut assez heureux pour le sauver. Il me donna l'observation, mais me dit que le malade lui avait formellement défendu de prononcer son nom. Il est probable que ce jeune candidat à des concours futurs craignait l'excommunication majeure de la part de ses maîtres, qui l'avaient abandonné.

Accidents infectieux chez les diabétiques et les albuminuriques.

L'action des colloïdes phagogènes est remarquable dans la plupart des accidents infectieux qui compliquent le diabète : anthrax, lymphangite à tendance gangréneuse, érysipèle, broncho-pneumonie. Il en est de même dans la plupart des cas d'albuminurie avec complications infectieuses.

Broncho-pneumonie post-opératoire.

Nous avons déjà signalé la disparition presque complète de la broncho-pneumonie post-opératoire chez les opérés soumis à la médication préventive par les colloïdes phagogènes. On obtiendra également la résolution rapide des accidents déjà déclarés, si l'on traite cette complication avec énergie dès les premiers symptômes.

Infection et septicémie post-opératoires.

Il est très utile d'instituer, avant les opérations graves, la médication préventive par les colloïdes phagogènes : les phagocytes, stimulés à l'avance, ne sont plus sujets à la phagolyse au contact éventuel d'un microbe pathogène. Des expériences en cours me permettent d'annoncer qu'il sera bientôt possible de prévenir, dans un grand nombre de cas, la péritonite post-opératoire, chez les sujets antérieurement infectés, par l'injec-

tion préventive d'un liquide phagogène spécial dans la séreuse. La même solution phagogène peut être employée en injection intraveineuse, dans les cas où il est nécessaire d'agir très vite.

L'ancienne préparation était destinée aux seules injections sous-cutanées; cette préparation produirait dans les séreuses une irritation très vive, et dans le sang des coagulations immédiates[1].

Tel est le résumé succinct des résultats thérapeutiques du traitement des maladies infectieuses aiguës, subaiguës ou chroniques, la tuberculose, la syphilis et le cancer exceptés, par les colloïdes phagogènes.

Les objections de quelques collègues qui disent, en souriant : « Alors, c'est la panacée

1. Les tubes de Mycolysine injectable dans les séreuses et dans les veines sont entourés d'une notice spéciale et cette indication est mentionnée sur les étiquettes des étuis de bois.

universelle », ne résistent pas à la discussion.

Nous avons vu que l'immunité naturelle, aussi bien que l'immunité acquise, correspondaient à un fait précis : l'attraction des phagocytes. Supposons un instant que, par un procédé quelconque, il devienne possible de provoquer l'attraction des phacocytes vers les poisons et les microbes vis-à-vis desquels ils éprouvaient une répulsion naturelle ; l'immunisation s'étendra d'un seul coup à toutes les intoxications et à toutes les infections contre lesquelles les phacocytes, antérieurement impuissants, seront devenus actifs.

Or, cet agent capable de stimuler les phacocytes avec une telle puissance, et de prévenir ou de guérir la plupart des maladies infectieuses, nous le possédons aujourd'hui dans la Mycolysine ; et les progrès incessants que j'ai réalisés dans la sélection des substances immunisantes que j'ai nommées « colloïdes phagogènes » me fait espérer que leur activité thérapeutique sera bientôt très sensiblement augmentée.

Certaines de nos maladies chroniques, cependant, sont plus rebelles et ne cèdent pas à la seule action de ces stimulants de la phagocytose. Je vous démontrerai, dans les leçons suivantes, que la Mycolysine peut être adaptée au traitement des infections jusqu'ici les plus rebelles, comme la tuberculose et le cancer, en combinant à l'action des colloïdes phagogènes les injections d'un vaccin spécifique.

Le temps dont je dispose ne m'a pas permis de mentionner, sans en oublier aucune, toutes les infections aiguës justiciables de l'administration des colloïdes phagogènes. Les indications que je viens de vous donner sont suffisantes pour permettre aux adeptes de cette nouvelle médication de la généraliser aux cas les plus variés. Les résultats sont souvent surprenants, et il n'y a aucun inconvénient à adopter l'usage de la Mycolysine, puisqu'elle est tout à fait inoffensive, même à fortes doses.

J'insiste tout particulièrement sur les propriétés de la nouvelle Mycolysine injectable, qui peut être introduite aussi bien dans le tissu cellulo-graisseux sous-cutané, dans les grandes séreuses et dans les veines.

Dans un cas de pneumonie grave ou d'érysipèle infectieux, par exemple, on injecte 10 à 20 cc., sous la peau de la fesse et 10 cc. dans une veine. L'amélioration est souvent très rapide; on répétera néanmoins les injections toutes les 6 heures jusqu'à guérison complète.

Dès que l'amélioration est persistante, on cessera les injections intra-veineuses, et on continuera les injections hypodermiques.

L'injection de 10 cc. du même liquide dans le péritoine, faite la veille de la laparatomie, vaccine le malade contre la péritonite. On peut aussi introduire le liquide dans la séreuse à la fin de l'opération; mais l'injection préventive est la meilleure, car elle prévient la phagolyse traumatique.

CINQUIÈME LEÇON

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

L'immunité contre les maladies chroniques est très difficile à réaliser, en raison de la complexité du processus pathologique.

Nous avons vu que les microbes des maladies aiguës sont attaqués par les microphages. Si la phagocytose est énergique, le microbe est détruit et devient inoffensif ; s'il se produit, au contraire, du côté des microphages, une réaction négative, le malade succombe. L'immunité existe, dans les infections aiguës, lorsque les microphages remplissent leur rôle bactéricide ; la maladie survient lorsqu'ils sont momentanément inactifs. Mais la réaction défensive peut survenir secondairement ; en pareil cas l'infection s'établit, et le malade guérit après une

maladie plus ou moins longue et plus ou moins grave. De l'activité ou de l'inaction des phagocytes, dans les états infectieux confirmés, dépendent la guérison ou la mort.

Dans les maladies chroniques, la réaction de défense de l'organisme est beaucoup moins active. Metchnikoff a démontré que les microbes des maladies chroniques échappent le plus souvent aux microphages et ne sont attaqués que par les macrophages. On peut conclure de l'observation attentive des faits que, dans chaque espèce animale, les maladies infectieuses aiguës sont celles dont les microbes sont attaqués par les microphages, tandis que les maladies infectieuses chroniques, chez les sujets qui ne jouissent pas d'une immunité individuelle, sont celles dont les microbes ne provoquent la réaction positive que de la part des macrophages.

Prenons, par exemple, la lèpre. Le bacille n'est pas arrêté par les microphages; il est absorbé par les macrophages, qui sont incapables de le détruire. Le bacille vit en sym-

biose avec les cellules parasitées, et, comme il est également incapable de tuer les macrophages, ceux-ci disséminent, par leurs déplacements amiboïdes, le bacille pathogène. C'est ainsi qu'on trouve, dans toutes les lésions lépreuses, des cellules pathologiques, d'où le bacille peut envahir de proche en proche les tissus sains. Les macrophages, parasités par le bacille lépreux, présentent des mouvements amiboïdes et se déplacent par leurs propres moyens; lorsqu'ils se multiplient par segmentation, chaque cellule-fille contient plusieurs éléments du bacille pathogène.

Le bacille tuberculeux de l'homme paraît être englobé par les microphages, dans des conditions particulières. Il est même possible que, dans l'immunité naturelle de l'homme contre la tuberculose, le bacille de Koch soit détruit par ces phagocytes; mais cette particularité n'a pas été constatée. Nous savons, au contraire, que, tout au début de l'infection tuberculeuse, les microphages sont inactifs. Le bacille tuberculeux est absorbé

par les macrophages qui, sous l'influence de l'irritation inséparable de la présence du bacille, prennent l'aspect de cellules géantes. La toxine sécrétée par le bacille de Koch se répand autour de chaque foyer d'infection et frappe de mort les microphages, accourus par milliers. Ceux-ci deviennent ainsi l'origine de la zone caséeuse du tubercule. Le bacille de Koch est caractérisé par ses propriétés nécrosantes. Supposons un instant que le processus tuberculeux s'arrête au moment de la formation de la zone caséeuse qui entoure les cellules géantes : la réaction d'immunité serait déjà beaucoup plus difficile à obtenir que dans les maladies infectieuses aiguës, où les lésions sont moins profondes.

Dans certaines infections comme la diphtérie et dans la plupart des abcès chauds, les leucocytes, bien qu'ils soient altérés par les sécrétions microbiennes ou leucocidines, demeurent vivants; ils accourent par milliers et tendent à limiter, par leur arrivée incessante, l'envahissement microbien. Vient-

on à injecter du sérum antidiphtérique ou de la Mycolysine, les mêmes leucocytes acquièrent immédiatement le pouvoir de neutraliser les toxines et de digérer les microbes, et le résultat thérapeutique est immédiat.

Envisageons, au contraire, le tubercule miliaire : le bacille de Koch, qui est presque toujours enfermé dans des cellules géantes, s'entoure d'une zone épaisse de leucocytes, mortifiés par ses sécrétions; cette zone, imprégnée de leucocidines, reste impénétrable aux cellules amiboïdes saines, qui viennent périr à sa périphérie. On comprend aisément, si l'on étudie simplement à l'aide du microscope la lésion initiale du tubercule, que les bacilles tuberculeux se trouvent protégés contre toutes les causes de destruction par la cellule géante qui les renferme, et, autour de cette cellule, par la zone caséeuse, où les capillaires sont oblitérés. Si l'on raélisait à ce moment l'immunisation antituberculeuse, les phagocytes auraient à absorber d'abord la masse des détritus caséeux; il leur faudrait ensuite englober et digérer

la cellule géante elle-même, avant d'atteindre les bacilles qu'elle contient. Or, lorsque l'organisme, par suite de l'inaction des microphages, s'est laissé envahir par certaines infections chroniques, il se produit une autre réaction défensive : la sclérose.

La surproduction de tissus fibreux d'origine inflammatoire s'observe comme réaction de défense dans la plupart des infections chroniques; mais ce tissu fibreux néoformé isole et enkyste les foyers microbiens, qui conservent leur virulence. Lorsque le tubercule caséeux s'entoure de tissu fibreux, il devient ainsi plus impénétrable aux phagocytes, qu'il ne l'était auparavant. L'histologie pathologique de la tuberculose nous fait donc pressentir que, si nous possédions un vaccin antituberculeux préventif très puissant, ce vaccin préviendrait l'infection tuberculeuse chez les sujets indemnes, parce qu'il donnerait aux microphages la possibilité d'englober et de digérer le bacille de Koch. Mais ce même vaccin préventif pourrait être insuffisant dans la tuberculose confirmée,

particulièrement dans la tuberculose chronique à évolution fibreuse, parce que les microphages, devenus capables de détruire le bacille de Koch à l'état libre, ne pourraient pas arriver jusqu'à lui.

Au contraire, la découverte d'un sérum animal antituberculeux très actif agirait particulièrement au début de la méningite tuberculeuse, où les lésions anatomiques sont disséminées et très superficielles. Il est facile de constater, en mettant en présence des leucocytes humains en émulsion dans du sérum normal et une culture de bacilles tuberculeux de l'homme, qu'ils englobent le bacille de Koch. Mais c'est un phénomène qui ne s'observe pas dans la tuberculose confirmée. Si nous étudions au contraire chez le cobaye, animal sensible à la tuberculose humaine, dont il est le meilleur réactif, la réaction des phagocytes du péritoine, préparés par une injection préventive de colloïdes phagogènes, on observe les phénomènes suivants : le bacille de Koch, de provenance humaine, qui doit être injecté après tritu-

ration de la culture, afin d'éviter de gros amas, ne se rencontre que très exceptionnellement dans les microphages. Chez cet animal, chaque petit foyer microbien se trouve rapidement entouré par une série de macrophages, qui s'allongent en prenant la forme de segments de cercle, et se fusionnent, en englobant les bacilles. C'est ainsi que se forment les cellules géantes. On rencontre ces images en nombre considérable dans toutes les préparations. Au contraire, le bacille tuberculeux d'origine aviaire, injecté dans le péritoine du cobaye après le même traitement préventif, ne provoque pas la formation de cellules géantes. Les bacilles sont englobés par les macrophages, qui les digèrent lentement dans leurs vacuoles, après les avoir partiellement dissous et transformés en granules. Les granules se réunissent en petits amas dans des vacuoles protoplasmiques, perdant petit à petit la faculté de se colorer par la méthode de Ziehl, et disparaissent.

On se rend compte, à l'examen de ces

préparations, que si l'on venait à découvrir chez l'homme un anticorps suffisamment actif pour provoquer cette digestion du bacille de Koch par les phagocytes, la guérison de la tuberculose serait très rapide. Or, nous observons dans certains cas très précis, par exemple dans la péritonite tuberculeuse, après la laparotomie, la résolution complète de masses tuberculeuses, qui pouvaient atteindre auparavant jusqu'à 8 ou 10 millimètres d'épaisseur. J'ai observé cette disparition de lésions tuberculeuses à différentes reprises, chez de jeunes malades que j'ai dû laparotomiser plusieurs fois. Chez une jeune fille de 18 ans, opérée de péritonite et de salpingite tuberculeuses, des tissus pathologiques épais avaient dû être laissés sur une étendue considérable. Une seconde laparotomie, faite un an après, pour une crise aiguë d'appendicite, m'a permis de constater le retour du péritoine à l'état normal. J'ai observé plusieurs cas analogues.

La première fois qu'il m'est arrivé de faire cette observation, je fis appel au témoi-

gnage de plusieurs médecins qui avaient assisté à la première opération : la résolution des lésions tuberculeuses était complète. Si l'on rapproche ces cas de certaines observations récentes, où l'injection d'azote dans la plèvre aurait été suivie d'une action favorable, il paraît possible de découvrir un traitement spécifique de la tuberculose.

Ce traitement serait-il découvert? Je dois faire observer qu'il est bien difficile d'affirmer, dans une maladie chronique aussi rebelle que la tuberculose, la guérison du patient. On a déclaré de tout temps qu'un tuberculeux était guéri lorsque les signes d'exploration s'étaient amendés et que l'état général était redevenu normal. Il ne faut cependant pas comparer ce qu'on appelle guérison, dans la tuberculose, à la guérison des maladies aiguës, par exemple dans l'anthrax ou la pneumonie, où le microbe pathogène est détruit par les phagocytes, ou bien expulsé au dehors. La guérison, dans la tuberculose, n'est bien souvent qu'une apparence de guérison; les bacilles tuber-

culeux sont isolés de l'organisme et deviennent inoffensifs à la suite de la surproduction de tissu fibreux; mais ils restent vivants et virulents au centre de cette citadelle, prêts à provoquer à la moindre occasion, à la suite d'une grippe ou d'une coqueluche, une infection mortelle.

Ceci bien déterminé, nous devons rechercher pour le traitement de la tuberculose : 1° le moyen de neutraliser l'intoxication produite par les sécrétions du bacille de Koch; 2° la destruction de ce bacille.

Traitement actuel de la tuberculose.

Le traitement le plus généralement employé est le traitement hygiénique par l'aération, le repos, et la suralimentation, qui doit consister particulièrement en hydrocarbonés (graisses et alcool). De tous les médicaments connus, qui ont été expérimentés contre la tuberculose, nous n'avons guère à retenir que la médication arsenicale et la médication sulfureuse.

Certains tuberculeux sont tellement sensibles aux réactions médicamenteuses que l'administration des ferrugineux, des arsenicaux ou des sulfureux suffit pour provoquer une congestion locale, suivie d'hémoptysie.

La créosote, le gaïacol et leurs dérivés, qui ont été employés comme succédanés de l'antique goudron, sont le plus souvent inutiles, parfois nuisibles. Ces médicaments exercent une action congestive sur les tissus tuberculeux et presque tous, même si on les administre en injections sous-cutanées, provoquent la perte de l'appétit, et rendent l'estomac intolérant.

J'ai étudié autrefois tous ces traitements, particulièrement la cure thermale des Eaux-Bonnes. Les Eaux-Bonnes, chez les tuberculeux au 1er et au 2e degré, même à la dose quotidienne d'un quart de verre par jour, provoquent rapidement une irritation de tout le territoire pulmonaire infecté; certains malades présentent des hémoptysies. Chez tous, les signes d'auscultation augmen-

tent en intensité et en étendue, et l'on perçoit des râles humides en des points où il n'existait auparavant aucun signe stéthoscopique. La cure est de trois à quatre semaines : les phénomènes irritatifs pérituberculeux durent en général pendant deux mois ou deux mois et demi. Pendant cette période, les malades ressentent une grande lassitude, l'expectoration augmente, et beaucoup d'entre eux se croient perdus. Tous ces phénomènes s'amendent petit à petit et, quelques mois plus tard, l'amélioration locale et générale devient très appréciable. Dès la seconde cure aux Eaux-Bonnes, c'est-à-dire l'année suivante, les malades attendent d'eux-mêmes la période critique qui suit l'administration des eaux sulfureuses, et constatent sa venue avec satisfaction, parce qu'ils ont déjà l'expérience de l'amélioration consécutive. Chez deux malades que j'ai suivies depuis un peu plus de vingt-cinq ans et dont l'état a été très grave, — elles avaient des cavernes et expectoraient des bacilles par millions, — la période d'amélioration

persistante, que l'on nomme en pareil cas guérison, ne s'est manifestée qu'après huit ou dix années de traitement.

J'avais ainsi constaté à cette époque, — c'était avant la découverte de la tuberculine, — entre les années 1885 et 1890, que la tuberculose au 1er, au 2e ou au 3e degré n'évoluait vers la guérison qu'après un traitement susceptible de provoquer autour des tissus tuberculeux une réaction inflammatoire assez violente. Cette particularité est d'un grand intérêt, puisque nous la retrouverons dans le traitement spécifique de la tuberculose, dont je vais vous résumer les résultats.

Découverte de la tuberculine.

C'est en 1890 que Robert Koch annonça la découverte de la tuberculine et sa réaction spécifique chez les tuberculeux. On a donné à cette réaction le nom de phénomène de Koch. Le savant allemand n'a pas fait connaître, au moment de sa première communication, la nature du remède qu'il préconisait. J'ai pu

me procurer, l'un des premiers en France, la tuberculine de Koch. J'ai étudié, à l'hôpital de Reims, l'action de la tuberculine, à des doses qui variaient de 0gr,0001 dixième de milligr., 0gr,00001 centième de milligr., sur de nombreux cas de tuberculose. Le phénomène de Koch est particulièrement remarquable dans le lupus, dans les synovites et les arthrites tuberculeuses. Le lupus, vingt-quatre heures après l'injection, est le siège d'une inflammation œdémateuse, suivie de suintement et d'exulcération. Les fongosités des synoviales tendineuses et articulaires sont atteintes d'un œdème aigu qui les porte jusqu'à 10 ou 12 millim. d'épaisseur. Le malade présente de l'abattement et de l'hyperthermie. Je me souviens des désastres qui sont survenus à cette époque dans les services de médecine, où l'on injectait de la tuberculine à des doses dangereuses : certains malades succombaient à un œdème aigu du larynx ou du poumon. Verneuil trouva dans la mésaventure de Robert Koch l'occasion d'un jeu de mot et nomma son prétendu remède la

« Koch-ine ». Personne n'eut l'idée que les désastres observés devaient être attribués à l'emploi de doses excessives. C'est à peine si l'on connaissait alors la toxicité considérable des toxines diphtérique et tétanique, qui n'étaient encore étudiées que dans quelques laboratoires, notamment par Behring et Kitasato, et il est évident que l'on ne pouvait pas prévoir *a priori* la toxicité extraordinaire de la tuberculine. Lorsque Robert Koch eut fait connaître la préparation de la tuberculine, des expériences furent entreprises, d'après les données qu'il venait d'établir, dans un grand nombre de laboratoires. On chercha à modifier la toxine du bacille tuberculeux. Koch, en 1897, préconisa la tuberculine alcaline TA; ensuite il traita le bacille tuberculeux lui-même par la dessiccation et parvint à en extraire, après macération, deux variétés de tuberculine, TO et TR. On sait, aujourd'hui, que, quel que soit le mode de préparation, il est impossible de modifier sensiblement le principe actif de la tuberculine. La toxine extraite

des cellules microbiennes desséchées et porphyrisées n'a pas une action différente de la toxine des bouillons de culture dépourvus de bacilles par la filtration.

Nocard et Roux, au moment où l'emploi de la tuberculine comme agent thérapeutique était déjà presque complètement abandonné, appliquèrent la réaction thermique si constante de l'injection de tuberculine au diagnostic de la tuberculose latente des vaches laitières. L'injection de tuberculine chez la vache, à la dose de 0,30 à 0,40 centigrammes, ne produit pas d'élévation de température lorsque l'animal est indemne, tandis que le thermomètre s'élève, chez la vache tuberculeuse, de 1°,5 à 3 degrés. La même méthode de diagnostic a été employée chez l'homme : il suffit d'injecter $0^{gr},0002$ à $0^{gr},0005$ dixièmes de milligramme de tuberculine pour provoquer, chez les tuberculeux, une réaction thermique de 1°,5 à 3°, avec phénomène de Koch (poussée congestive) au niveau des lésions. La réaction générale est quelquefois très violente et s'accompagne d'abatte-

ment, d'hyperthermie (41°), de nausées, d'ictère, d'un exanthème rubéiforme, etc. Aussi ce procédé a-t-il été abandonné.

Calmette et von Pirquet, en 1907, et Mantoux, en 1908, découvrirent l'ophtalmo-réaction, la cuti-réaction et l'intradermo-réaction de la tuberculine. Cette dernière est la plus précise : il suffit d'injecter dans le réseau lymphatique superficiel de l'épiderme une goutte de solution de tuberculine à 1 p. 100. La réaction est assez variable; elle consiste dans une zone inflammatoire, indurée et rouge vif, dont le diamètre varie de 4 à 6 centimètres; presque sans exception, on observe en même temps, si l'on fait l'injection à la partie supérieure de la cuisse, une tuméfaction très appréciable des ganglions inguinaux. Cette réaction est très utile quand le diagnostic de la tuberculose est douteux et j'ai toujours obtenu, même chez l'adulte, des résultats précis.

Bordet et Gengou ont préconisé de leur côté, pour le diagnostic de la tuberculose latente, la réaction dite de la fixation du

complément ; ils se servent, comme fixateur, d'un extrait de bacilles tuberculeux. Cette réaction est analogue à la réaction de Wassermann pour la syphilis.

Le traitement de la tuberculose chez l'homme par la tuberculine a été continué par un certain nombre de fidèles de Koch, mais à doses beaucoup plus faibles : un dix-millième ou un cent-millième de milligramme par injection. La tuberculine, employée à ces doses, produit quelquefois encore des effets nuisibles, et certains médecins commencent actuellement par un millionième de milligramme.

Ces doses faibles ont cependant provoqué des accidents graves, et un certain nombre de malades ont succombé à des accidents d'intoxication suraiguë, que l'on peut comparer aux accidents d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité à certains poisons, par exemple l'actino-congestine de Richet et Portier. Ces accidents sont bien connus de tous les médecins qui ont continué à expérimenter la tuberculine de Koch ou les pro-

duits analogues : tous ces produits présentent d'ailleurs une action sensiblement identique.

L'idée de Behring et de quelques autres bactériologistes, que l'on devait pouvoir isoler des cultures et des cellules du bacille tuberculeux. 1° la substance toxique, 2° une substance immunisante, doit être considérée comme une simple conception de l'esprit, et n'est basée sur aucune constatation expérimentale. Les tuberculeux étant intoxiqués par l'ensemble des sécrétions du bacille de Koch, on peut supposer, au contraire, que la tuberculine intégrale doit être la meilleure pour procurer l'immunité.

Les accidents toxiques de la tuberculine doivent être attribués à l'action nocive de ce produit sur les phagocytes. La tuberculine, comme la « diphtérine » et la « tétanine », est une leucocidine très active.

De nombreux sérums antituberculeux spécifiques ont été préconisés, particulièrement par Marmorek et Maragliano. Ces tentatives n'ont pas donné des résultats probants ; elles

ont provoqué, en outre, de nombreux accidents d'anaphylaxie.

Il a été impossible, particulièrement, de provoquer, chez les animaux, la formation d'une antitoxine spécifique ou d'un fixateur antituberculeux.

J'ai déjà signalé que l'indication véritable d'un sérum antitoxique antituberculeux serait le traitement de la méningite bacillaire, dans la période de début tout au moins, où les lésions sont diffuses et très superficielles. Or, les inventeurs de sérums antituberculeux qui ont, dans la méningite, un champ d'épreuves bien facile, n'ont jamais publié d'observations concluantes; tous ont prétendu que leur sérum était actif contre la tuberculose chronique. C'était avouer eux-mêmes l'insuffisance de leur méthode.

On a proposé aussi d'injecter aux tuberculeux du sérum de chèvre, sous le prétexte que la chèvre est insensible à la tuberculose humaine, ce qui est inexact. Je pourrais citer par douzaines d'autres traitements antituberculeux aussi bizarres qu'in-

cohérents, comme les injections rectales gazeuses d'acide carbonique, sur l'effet desquelles s'illusionnèrent un certain nombre de médecins.

Que reste-t-il de toutes ces tentatives? La tuberculine seule, et particulièrement la première tuberculine de Koch, ou tuberculine intégrale. Si l'on se rapporte à tout ce que nous savons de l'immunisation, il est, en effet, logique d'employer, pour la mithridatisation des tuberculeux, l'ensemble des produits toxiques sécrétés par le bacille au sein même de l'organisme.

Comme le traitement de la tuberculose par la vaccination avec les toxines est difficile à régler, cette méthode a été généralement abandonnée.

Combinaison de la méthode phagogène et de la vaccination antituberculeuse.

Les résultats remarquables que me donnait depuis plusieurs années, dans cer-

tains cas de cancer, la combinaison des injections des colloïdes phagogènes et d'un vaccin préparé avec les toxines et les cellules du micrococcus néoformans tuées par la chaleur, m'ont engagé à calquer sur ce traitement un traitement antituberculeux. Des expériences nombreuses m'avaient permis de constater que l'hyperphagocytose produite par les colloïdes phagogènes déterminait une immunité très appréciable contre certains poisons. Le résultat était d'ailleurs conforme à la physiologie pathologique de l'immunisation par les microphages : nous avons vu que ces phagocytes absorbent et détruisent indifféremment les poisons minéraux, végétaux et organiques, les venins, les toxines et les microbes.

Ayant observé que les cancéreux soumis à l'action des colloïdes phagogènes présentent une réaction d'immunité très intense à la suite de l'injection consécutive du vaccin de micrococcus néoformans, j'ai pensé que les tuberculeux traités par la Mycolysine réagiraient favorablement en présence

de doses de tuberculine jusqu'alors inapplicables.

Les colloïdes phagogènes me paraissaient devoir agir en stimulant les phagocytes, dont la réaction, devenue positive en présence de la tuberculine, serait le point de départ d'une immunité spécifique contre le bacille de Koch. Cette opinion a été corroborée par les résultats remarquables des injections de colloïdes phagogènes associés au sérum de Behring et Roux, dans plusieurs cas de diphtérie grave, compliquée d'infection streptococcique.

J'ai expérimenté pour la première fois cette nouvelle méthode de traitement de la tuberculose en septembre 1907.

Observation n° 1. — Un de mes malades, âgé de 45 ans, était atteint d'une arthrite tuberculeuse grave du coude. Il avait subi le 14 mai 1907 la résection du coude. La plaie était restée fistuleuse et de nouvelles fongosités avaient produit un gonflement considérable de toute la région. L'amputation paraissait inévitable et avait été conseillée par plusieurs chirurgiens. Je proposai au malade de le soumettre auparavant aux injections d'une

solution de colloïdes phagogènes combinée avec la tuberculine de l'Institut Pasteur, à la dose de 0 millig., 2. La plaie fut simplement recouverte d'un pansement aseptique. Les injections de tuberculine, combinées à la solution colloïdale, étaient faites une fois par semaine et, entre chacune de ces injections, le malade recevait 2 cc. de solution phagogène. L'amélioration fut évidente dès la fin de la deuxième semaine, c'est-à-dire après la 4ᵉ injection. La cicatrisation était complète au bout de 6 semaines. Il n'y a pas eu de récidive.

Observation n° 2. — J'ai soumis à ce traitement un cas très défavorable de tuberculose du poignet chez une jeune femme de 25 ans. La résection complète du poignet n'avait abouti qu'à la formation de fistules multiples. La cicatrisation se fit en quelques semaines.

Observation n° 3. — Une femme de 36 ans, atteinte de synovite bacillaire des tendons du pied, chez laquelle la cuti-réaction avait été très intense, fut soumise aux mêmes injections par le docteur Royer, de Boulogne-sur-Seine. La guérison se fit, par résolution, en 4 semaines.

Observation n° 4. — Une fillette de 4 ans, atteinte de coxalgie à la première période (douleurs, contractures, impotence fonctionnelle), fut guérie en

4 mois, sans application d'aucun appareil, par le repos dans le décubitus dorsal et les injections phagogènes combinées.

Observation n° 5. — Un jeune soldat, qui commençait à être atteint de tuberculose pulmonaire, fut guéri rapidement de ses lésions pulmonaires et d'une adénite inguinale tuberculeuse aiguë à forme inflammatoire, qui exigea l'intervention et le curettage.

Observation n° 6. — Un jeune homme de 31 ans, fils d'un de mes amis, était atteint, depuis 1901, à la suite d'une infection grippale, de tuberculose des deux sommets. Il avait maigri très vite. En 1903, il fit une saison à la Bourboule, où il fut atteint d'une hémoptysie grave. En 1904, il fut envoyé au Sanatorium de Leyzin, où il eut 3 hémoptysies. En 1908, le poids était tombé à 50 kilos; le malade fut soumis à mon traitement : au bout de 12 injections immunisantes, il avait atteint le poids de 75 kilos et avaient repris les apparences de la santé.

Toutes ces guérisons se sont maintenues sans rechute.

En novembre 1908, j'ai proposé au docteur Conil d'expérimenter ce traitement anti tuberculeux. J'ai communiqué le 13 octobre 1910 au Congrès de médecine les ré-

sultats qu'il a obtenus depuis cette époque. Ces résultats se sont confirmés aujourd'hui.

Sur 206 malades, traités depuis assez longtemps pour permettre de constater un résultat précis, M. Conil note 116 améliorations, tellement accentuées qu'il les considère comme des guérisons. Il compte, sur 69 cas au premier degré, 47 guérisons et 22 cas en observation; sur 111 cas au deuxième degré (période de ramollissement), 69 guérisons et 36 améliorations; sur 26 cas au troisième degré, 2 guérisons et 10 améliorations. Les autres observations n'ont pas été démonstratives.

180 nouveaux malades sont en traitement. Les résultats sont d'autant plus encourageants que le médecin acquiert une plus grande expérience clinique.

Ce traitement comporte l'injection de trois liquides successifs, qui ont été récemment modifiés et améliorés :

1° Une solution arsenicale phagogène;

2° Une solution de colloïdes organiques;

3° Un liquide phagogène additionné d'une faible quantité de tuberculine.

Ces tubes portent respectivement les indications : Tube 1..A, Tube 2..C, Tube 3..T.

La solution arsenicale phagogène s'injecte d'emblée à la dose de 2 cc. ; la solution de colloïdes organiques sera injectée la première fois à la dose de 1 cc. et demi seulement, afin d'éprouver la réaction individuelle du sujet ; le tube n° 3, qui contient la tuberculine, ne sera injecté qu'à la dose d'un demi-centimètre cube. On fera les premières injections 3 fois par semaine, surtout dans les cas où l'évolution de la maladie est assez rapide. On observe généralement, après l'une des 2 ou 3 premières injections de tuberculine, une élévation de température de 1/2 degré à 1°,5, accompagnée de lassitude et de courbature. Ces symptômes durent vingt-quatre à quarante-huit heures et s'amendent rapidement, sous l'influence des deux injections suivantes, qui relèvent l'activité phagocytaire. Cette réaction ne manque jamais. Elle se produit généralement après le 6e ou

le 9e tube. Elle marque la transformation dans la résistance vitale du sujet contre le bacille de Koch et ses toxines. Certains malades, très émus par cette réaction, avaient abandonné d'eux-mêmes le traitement. Dix ou quinze jours plus tard, ils sont revenus pour faire constater l'amélioration très sensible qu'ils avaient ressentie eux-mêmes et pour réclamer la suite des injections. A partir de cette réaction, les injections des tubes T ne produisent plus de phénomènes pénibles ; les microphages ont acquis le pouvoir d'exercer vis-à-vis de la tuberculine une chimiotaxie positive très énergique, et chaque nouvelle dose augmente le degré d'immunisation.

Il est évident que ce traitement est d'une application délicate ; l'observation tout entière, y compris la courbe de la température quotidienne, doit être suivie minutieusement. Chaque particularité du traitement doit être notée, le numéro des tubes, la quantité injectée, et la réaction, s'il y en a une. Le médecin traitant se rend compte très facile-

ment de la marche de la maladie, s'il prend soin de noter en même temps les modifications dans les signes d'exploration locale, dans le poids et dans l'état général. On observe, presque toujours après une des trois premières injections de tuberculine, une recrudescence des signes d'auscultation et parfois de l'expectoration ; ces signes correspondent à l'élévation de température et à la sensation de lassitude que j'ai signalée. J'ai déjà dit que cette poussée inflammatoire aiguë était nécessaire à la production de la réaction d'immunité, et qu'elle s'observait dans tous les traitements actifs contre la tuberculose, particulièrement dans le traitement par les eaux thermales sulfureuses. Mais il y a une grande différence entre la réaction des lésions tuberculeuses sous l'influence des Eaux-Bonnes et leur réaction sous l'influence de la médication phagogène et de la tuberculine combinées : l'aggravation momentanée qui suit la cure sulfureuse dure sans exception de 6 à 12 semaines, et

s'accompagne parfois d'un dépérissement considérable. Lorsque le malade doit s'améliorer, il ne ressent le bénéfice de la cure que 4 ou 5 mois plus tard. Au contraire, la réaction inflammatoire qui s'observe au début du traitement de la tuberculose par la méthode phagogène, dure quelques jours ou bien une semaine, et se trouve immédiatement suivie d'une réaction favorable. Ces observations ont été contrôlées chez un grand nombre de malades, et leur exactitude sera vérifiée par tous les médecins qui prendront la peine d'instituer ce nouveau traitement avec toute l'attention qu'il réclame.

Je suis obligé d'insister sur ce point, car beaucoup de médecins n'essaient les nouveaux traitements que sur des malades presque moribonds. Ne croyez pas que j'exagère; je puis vous montrer cent lettres où le traitement a été demandé d'urgence pour des malades dont un certain nombre sont morts avant que les tubes soient parvenus à destination, ou bien quelques jours plus tard. J'admets qu'aucun médecin ne puisse refuser ses

soins dans un cas désespéré ; quelquefois même un de ces malades, condamné à brève échéance, se rattache à la vie et revient à la santé. Mais on ne peut pas se baser, pour juger un nouveau traitement, sur une statistique composée de cas désespérés et éminemment défavorables. Commencez à soumettre à mon traitement antituberculeux des malades atteints de lésions au 1er ou au 2e degré, et c'est ainsi que vous acquerrez, au bout de quelques mois, l'expérience nécessaire pour traiter avec succès des cas plus graves.

Le traitement diffère sensiblement suivant qu'il s'agit de tuberculose externe et chirurgicale ou bien de tuberculose pulmonaire et viscérale.

1° Tuberculose cutanée et chirurgicale.

Dans les gommes tuberculeuses superficielles et dans les adénites tuberculeuses cervicales, axillaires et inguinales, la méthode phagogène donne des résultats très re-

marquables. Ce traitement peut être suivi de la résorption des ganglions engorgés. Si les ganglions sont déjà suppurés, il suffit de les ouvrir par une petite ponction et d'extraire les masses caséeuses avec une curette. Les fistules ganglionnaires tuberculeuses exigent également le curettage; la combinaison des injections antituberculeuses et du curettage permet de réduire à de très petites interventions la chirurgie des ganglions suppurés du cou, pour lesquels on pratiquait jusqu'ici des interventions très larges; or ces opérations ne mettaient pas à l'abri de la récidive. Les gommes tuberculeuses cutanées ou sous-cutanées et les lésions périostiques peuvent se résorber sous la seule influence des injections; lorsqu'elles se ramollissent, on pratiquera le curettage. Les cicatrices disgracieuses ne seront extirpées que plus tard, après cicatrisation définitive, lorsqu'on ne pourra plus craindre la récidive.

Les malades atteints de lésions tuberculeuses cutanées et chirurgicales supportent très bien 1 cc. 5 et même 2 cc. des Tubes T.

Il est d'ailleurs facile de juger, d'après la réaction locale ou générale, s'il faut s'en tenir à la dose de 1 c. ou bien à celle de 1 c. 5.

Une de mes observations les plus intéressantes est celle d'un cas d'arthrite sèche des deux genoux, chez une femme de 50 ans, autrefois suspecte de tuberculose, et chez laquelle la cuti-réaction se montra d'une intensité remarquable. L'impotence fonctionnelle, les douleurs et les craquements articulaires disparurent après 4 mois de traitement.

2° Tuberculose pulmonaire et laryngée.

Les cas de tuberculose pulmonaire et laryngée sont plus sensibles à la tuberculine. Il est indispensable de commencer, chez ces malades par un demi centim. cube du Tube T, et de n'augmenter la dose qu'après avoir constaté l'absence de toute réaction pénible. Lorsque la réaction normale du traitement se produit, il ne faut pas cesser les injections; il faut, au contraire, continuer la même dose des tubes A et C, et réduire l'injection du tube T à une

seule goutte. Au bout de 8 à 10 jours, la sensation de lassitude disparaît, et l'amélioration se produit. Les premiers malades traités étaient des ouvriers qui vivaient de leur travail. La plupart de ces malades se sont améliorés, très vite, et ils ont repris leurs occupations dès qu'ils se sont considérés comme suffisamment guéris. Voici le résumé de quelques-unes des premières observations du Dr Conil.

1° Homme, 36 ans, tapissier, amaigrissement énorme, râles dans tout le poumon droit, mauvais état général, bacilles nombreux. Début il y a 18 mois. Traité en janvier 1909, 30 piqûres, reprend son travail le 1er avril.

Rechute à l'automne. Le traitement est repris en janvier 1910, 25 piqûres. Ce malade reprend le travail en mars 1910. État actuel satisfaisant.

2° Homme, 45 ans, porteur de journaux. Amaigrissement, hémoptysies, nombreux bacilles. Lésion au sommet gauche. Début il y a 6 mois; traitement en janvier 1909. 42 injections. A repris son travail à partir du 1er juin 1909. Pas de rechute.

3° Homme, 49 ans, ébéniste. Début il y a 11 ans, pleurésie, hémoptysies fréquentes, râles humides dans le poumon droit. Début du traitement le 27 janvier 1909. Cessation des hémoptysies après

la 5e piqûre. Après la 15e piqûre, disparition des râles. Ce malade a reçu 34 injections ; il a repris son travail le 4 mai 1909. La guérison s'est maintenue sans rechute depuis cette époque.

4° Homme, 45 ans. Représentant de commerce. Hémoptysies fréquentes, fièvre hectique. Cavernes à gauche, nombreux bacilles. Début il y a 6 ans. Traitement à partir de mars 1909. 54 piqûres de mars à novembre 1909. État actuel excellent. Pas de rechute.

5° Madame X..., 35 ans, couturière. Amaigrissement, hémoptysies, râles humides, laryngite. Mauvais état général. 18 piqûres du 9 mars au 31 juillet 1909. Amélioration rapide. Pas de rechute.

6° Homme, 43 ans, pharmacien. Amaigrissement lésion au sommet droit et laryngite bacillaire. 25 injections du 10 mars au 25 juillet 1909. Amélioration rapide. Pas de rechute.

7° Homme, 15 ans, électricien. Début il y a 7 ans. Hémoptysies et amaigrissement, adénite cervicale volumineuse. 24 injections, du 17 mars au 25 juin 1909. Disparition des ganglions. A repris son travail. Pas de rechute.

8° Femme de ménage, 40 ans. Cas grave. Hémoptysies. 20 injections du 20 mars au 15 juin 1909. A repris régulièrement son travail.

9° Homme, 48, ans, plombier. Hémoptysies. Mauvais état général. 21 injections du 25 mars à juin 1909. A repris son travail.

10° Femme, 27 ans, couturière. 33 injections du 29 mars au 15 juillet. A engraissé de 6 kilogs. Elle travaille depuis cette époque.

11° Homme, 37 ans, cordonnier. Début il y a 7 ans. Traité à partir du mois d'avril. A repris son travail le 15 juin 1909.

12° Homme, 59 ans, garçon de magasin. Début il y a 8 ans. Amaigri de 29 kilogs. Laryngite bacillaire. Traité le 20 avril. A gagné 12 kilogs en juillet. A repris son travail le 1er août.

13° Homme, 37 ans, maçon. État grave. 40 injections de mai à juillet 1909. A repris son travail.

14° Femme, 53 ans, blanchisseuse. Début il y a 12 ans. 30 injections, du 23 juin au 15 octobre 1909. État actuel satisfaisant.

15° Homme, 24 ans, cultivateur, réformé au régiment pour tuberculose. Hémoptysies. 40 injections de juillet à décembre 1909. A repris son travail.

16° Femme, 31 ans. Début il y a 4 ans. Caverne, fièvre hectique, laryngite bacillaire, 31 injections du 15 juillet au 31 octobre 1909. État actuel satisfaisant.

17° Femme, 28 ans. Début il y a 5 ans. Hémoptysies, caverne, fièvre hectique, vomique, laryngite bacillaire. 35 injections du 20 juillet au 5 décembre 1909. État actuel satisfaisant.

18° Homme, 22 ans, épicier. Début il y a 4 ans. Réformé au régiment pour tuberculose pulmonaire et laryngée. Traitement à partir du 7 septembre 1909. Reprend son travail en décembre. Continue les injections jusqu'au 25 février 1910. État actuel satisfaisant.

19° Homme, 32 ans, bronzeur. Alcoolique. Tuberculose pulmonaire et laryngée. 32 injections du 25 septembre à la fin décembre 1909. Reprend son travail.

20° Femme, 32 ans, couturière. Enceinte de 4 mois. Début il y a 8 mois. Très amaigrie. Hémoptysies, râles humides. 28 injections, du 20 octobre 1909 au 25 janvier 1910. A repris son travail.

21° Homme, 41 ans, quincaillier, alcoolique. Tuberculose pulmonaire et laryngée. Traitement du 14 novembre 1909 au 10 février 1910. 28 injections. La voix est redevenue normale. Il a repris ses forces et vit à la campagne.

Je dois faire remarquer que le nombre des injections a été relativement faible et que des résultats très appréciables ont été

obtenus au bout de 8 ou 10 semaines seulement, chez des malades gravement atteints et qui ne jouissaient pas d'un confort suffisant pour se traiter dans de bonnes conditions.

Les malades doivent être soumis en même temps à la médication par la Mycolysine buvable, qui permet de combattre les infections associées.

L'amélioration est souvent très rapide : on observe le relèvement des forces, le retour de l'appétit, l'augmentation du poids. Les crachats se modifient, deviennent blancs et mousseux. Les râles humides et l'oppression disparaissent, et le malade accuse une sensation de bien-être très appréciable.

Dans la plupart des cas de tuberculose laryngée, l'amélioration est également très rapide. On observe la disparition de la douleur locale et le rétablissement de la voix.

Parmi mes observations personnelles, je dois citer le cas d'une créole de l'Afrique occidentale, âgée de 34 ans, gravement

atteinte. L'amélioration a été rapide et s'accentue de mois en mois.

Plusieurs cas de tuberculose floride au 1er et au 2e degré ont été rapidement améliorés, après une première poussée inflammatoire locale, suivie de disparition des phénomènes stéthoscopiques. Nous avons observé également un résultat favorable chez une femme de 60 ans.

3° Méningite tuberculeuse.

Nous n'avons traité qu'un seul cas de méningite tuberculeuse au début. Cet enfant, âgé de 3 ans, très amaigri, présentait depuis quinze jours les signes d'une méningite tuberculeuse à marche torpide : raideur de la nuque, contracture en chien de fusil ou signe de Kernig, ventre en bateau, intolérance gastrique. L'enfant reçut une première injection de 1 cc. de Mycolysine et fut mis à la diète hydrique pendant vingt-quatre heures. On lui administra 6 cuillerées à soupe de Mycolysine buvable dans les vingt-quatre

heures; les vomissements ont cessé: il reçut alors 3 gouttes d'un premier tube T. L'état général demeura stationnaire, mais la raideur de lanuque disparut. Les injections de colloïdes organiques et de tuberculine furent continuées 2 fois par semaine. L'amélioration s'accentua, les symptômes cérébraux disparurent et la guérison survint.

Trois autres enfants, chez lesquels le traitement a été employé, ont été traités beaucoup trop tard. Le médecin traitant a déclaré que la méningite remontait à trois ou quatre jours; mais cette date était celle de l'apparition des phénomènes ultimes : dilatation des pupilles, paralysies, état comateux. La première période de la maladie avait passé inaperçue et la famille seule se souvenait que l'enfant, depuis quatre ou cinq semaines, se plaignait de la tête. Chez deux de ces enfants, qui ont été traités en plein coma, une amélioration momentanée s'est produite, mais les accidents ont repris leur

cours. L'application de cette nouvelle méthode au traitement de la méningite tuberculeuse paraît mériter d'être étudiée avec soin, mais encore est-il indispensable que le diagnostic soit établi de bonne heure, et que le traitement soit institué dès la première période de la maladie.

J'ai annoncé le 17 juin dernier, après avoir résumé les principales de mes premières observations, que je mettrais le nouveau traitement à la disposition des médecins qui voudraient l'expérimenter.

Actuellement, le 9 décembre 1910, 1020 tuberculeux ont été traités par ma méthode et un peu plus de 30 000 tubes, c'est-à-dire 10 000 tubes de chacune des séries A, C et T, ont été employés. Un certain nombre de ces observations n'ont pas été suivies pendant assez longtemps et sont inutilisables. La statistique des 513 cas qui ont été traités avec persévérance comprend 248 améliorations rapides, dont beaucoup sont considérées par les médecins traitants comme des

guérisons; 129 améliorations, et 136 cas non démonstratifs. Voici le résumé de 77 de ces observations, choisies parmi les plus démonstratives :

I. — Tuberculose extra-pulmonaire et tuberculose pulmonaire au 1er degré.

Docteur DHAUSSY, Mannevret (Aisne).

1. — Lupus tuberculeux. Traitement de Doyen. Amélioration rapide. Cicatrisation des points ulcérés.

18 octobre 1910.

Docteur DHAUSSY, Mannevret (Aisne).

2. — Lupus tuberculeux et tuberculose pulmonaire. Traitement de Doyen. Amélioration rapide; cicatrisation des points ulcérés. Diminution de la toux et des phénomènes d'auscultation.

18 octobre 1910.

Docteur MÉDÉWAR, Mousky, Le Caire.

3. — H., 22 ans. — Tumeur blanche du genou droit, douleur. Tuméfaction, rougeur. Impossibilité complète des mouvements. État général mauvais. Ponction aspiratrice. Évacuation de pus tuberculeux. Anémie.

Traitement le 8 août 1910.

Amélioration rapide. Disparition de la fièvre. L'appétit revient. Les douleurs s'atténuent. Le malade commence à mouvoir la jambe avec aisance.

12 novembre 1910.

Docteur CAMPAGNE (Avignon).

4. — F. 22 ans. — Péritonite tuberculeuse et pleurésie gauche depuis 1907. Toux, vomissements, dyspnée, amaigrissement. Sueurs. Gâteau péritonéal volumineux.

Traitement le 11 août.

Le gâteau péritonéal diminue rapidement. Actuellement, il est complètement résorbé. État général plutôt amélioré.

24 novembre 1910.

Docteur CHOYAU, La Roche-sur-Yon (Vendée).

5. — H., 16 ans. — Tuberculose du sommet droit. Râles sous-crépitants et craquements. État général mauvais. Amaigrissement rapide.

Traitement phagogène le 19 juillet. 13 injections.

Amélioration rapide. Appétit satisfaisant. Disparition des signes stéthoscopiques.

Ce malade paraît guéri.

24 novembre 1910.

Docteur HAZARD, Paris.

6. — H. 24 ans. — Réformé pour tuberculose, Sueurs nocturnes. Lésion des deux sommets. Fortes hémoptysies en 1908.

Traitement le 7 juillet.

Au bout de six semaines la guérison est obtenue et se maintient depuis. « On n'entend plus aucun râle. »

15 octobre 1910.

Docteur Appraillé, La Rochelle (Ville).

7. — H., 36 ans. — Tuberculose du sommet gauche, premier degré.

Traitement le 12 août.

Le malade a augmenté d'un kilo. Il se sent plus fort. Les râles sont disparus. Très bon état général.

Le résultat des 12 injections a été très bon. Disparition des craquements. Diminution de la température. Augmentation de poids.

24 novembre 1910.

Docteur Bec, Mirandol (Tarn).

8. — H., 28 ans. — Tuberculose des deux sommets. Premier degré. Hémoptysies. Expectoration abondante. État général mauvais. Anorexie.

Traitement en juillet. Amélioration rapide. Il a repris sensiblement ses forces et a augmenté d'un kilogramme. Il est parti en septembre dans l'Hérault pour reprendre sa profession de menuisier. Il est actuellement en bonne santé.

24 novembre 1910.

Docteur Leleux, La Bassée (Nord).

9. — F., 21 ans. — Tuberculose du sommet. Premier degré.

Traitement le 16 juillet.

Augmentation de poids 1 kil. 700. Amélioration notable.

9 octobre 1910.

Docteur Cadéras, Guilvinec (Finistère).

10. — F., 34 ans. — Tuberculose du poumon gauche; récente à droite. La malade est dans un état de cachexie extrême.

Traitement le 14 août. La malade a accusé continuellement une sensation d'amélioration et de bien-être. Pas de fièvre. Elle est plus forte, respire mieux, dort mieux. État local très amélioré. Augmentation de poids de 2 kilos. L'état général est excellent. La malade dort bien, ne tousse presque pas.

Les résultats sont excellents.

24 novembre 1910.

Docteur Martin, Neufchâteau (Vosges).

11. — Tuberculose au premier degré. Amaigrissement. Anorexie. Entérocolite.

Traitement le 13 août.

Amélioration sensible de l'appétit. Augmentation de poids de 2 kilos. Disparition des signes d'auscultation. Amélioration sensible de l'état général.

24 novembre 1910.

Docteur Simeray, Moissey (Jura).

12. — H., 30 ans. — Cystite tuberculeuse depuis deux ans. Hématuries. Pleurésie ancienne. Amaigrissement.

Traitement le 25 septembre.

Amélioration à partir de la sixième injection. Augmentation de poids de 3 kilos.

Le malade se sent beaucoup plus fort. L'appétit est très bon. Il a repris ses travaux des champs. Les hématuries ont à peu près disparu. Les douleurs vésicales sont à peu près nulles. Amélioration considérable surtout dans l'état général et aussi dans l'état local.

24 novembre 1910.

Docteur ACHARD, Saint-Germain-sur-Ille (Ille-et-Vilaine).

13. — H., 24 ans. — Arthrite tuberculeuse du genou droit. Début en janvier 1910, au régiment. Bronchite suspecte. État général médiocre. Hérédité tuberculeuse bilatérale.

Traitement le 8 juillet 1910. La toux disparaît. Au bout de quinze jours, le gonflement du genou diminue et la douleur cesse. L'appétit revient. La fièvre disparaît. Le malade pose le pied sur le sol sans douleur. Il commence à faire des mouvements de flexion. Bon état général. Augmentation de trois kilos. Le traitement a donné un résultat excellent.

24 novembre 1910.

Docteur BENTZ, Pont-l'Abbé-d'Arnoult.

14. — H., 29 ans. — Tuberculose du poumon droit. Toux, fièvre, hémoptysies, anémie, amaigrissement considérable.

Traitement le 13 août.

Augmentation de l'appétit et des forces. Diminution des signes d'auscultation. Augmentation de poids de quatre kilos. État général et état local très améliorés.

18 octobre 1910.

Docteur JACOBSON, Treigny (Yonne).

15. — F., 19 ans. — Tuberculose du sommet gauche, premier degré. Amaigrissement, sueurs nocturnes, toux, expectoration muco-purulente. État général mauvais.

Traitement le 16 juillet 1910. Augmentation de poids de 4 kilos.

Le traitement a été efficace, et plusieurs médecins avaient désespéré de sauver cette malade.

24 novembre 1910.

Docteur BAMEVELD, Bois-Colombes.

16. — F., 22 ans. — Tuberculose des deux sommets au premier degré. Quelques bacilles de Koch.

Traitement le 17 juillet.

Amélioration des signes stéthoscopiques et augmentation de poids de 4 kilos 400.

10 septembre 1910.

II. — Tuberculose pulmonaire au 2e degré.

Docteur TOURNADOUR, Montereau.

17. — F., 19 ans. — Tuberculose du sommet gauche, deuxième degré. Anémie. Ramollissement. Sueurs abondantes. Bacilles de Koch.

Traitement le 14 juillet.

Les symptômes s'amendent progressivement. La malade ne tousse presque plus. L'appétit et les forces sont revenus. Elle a repris de l'embonpoint et des couleurs. Les sueurs ont disparu.

Je considère cette jeune fille comme guérie, sauf rechute imprévue.

22 août 1910.

Docteur Abd-el-Nour, Bazeilles (Ardennes).

18. — F., 21 ans. — Hémoptysies. Amaigrissement. Laryngite. Tuberculose du sommet gauche (deuxième degré).

Traitement le 10 juillet.

Augmentation rapide de l'appétit. Disparition des craquements et de la toux. Cessation des hémoptysies. Appétit excellent. Très bon état général. Le malade a cessé les injections en septembre et se considère comme guéri.

24 novembre 1910.

Docteur Hocquet, Aillant-sur-Tholon (Yonne).

19. — H. 37 ans. — Tuberculose pulmonaire du sommet gauche. Deuxième degré. État général très mauvais.

Traitement le 15 juillet.

Augmentation de poids d'un kilo en six semaines. Appétit excellent, sommeil meilleur. Les forces reviennent graduellement. La toux a bien di-

minué. L'expectoration est devenue presque nulle.

L'état général s'est très notablement amélioré.

6 septembre 1910.

Docteur MARTIN, Tanninges (Haute-Savoie).

20. — H., 16 ans. — Bronchite bacillaire généralisée. Tuberculose du sommet gauche au deuxième degré.

Traitement le 25 juillet, 12 injections.

Augmentation de 1 kilo en 6 semaines. Appétit amélioré. Facies moins pâle. Oppression bien moindre, la toux a disparu.

7 septembre 1910.

Docteur ALEXIS SMOLIANOFF, Plevna (Bulgarie).

21. — H., 27 ans. — Tuberculose du sommet gauche au deuxième degré et infiltration du sommet droit. Hémoptysies. État général très mauvais. Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Traitement le 3 novembre.

Après 12 injections, l'état général est meilleur. Les râles muqueux sont devenus moindres et les craquements sont moins perceptibles. L'appétit est bien meilleur. Le malade a gagné un kilo en un mois.

5 décembre 1910.

Docteur BARDIN, Cussy-les-Forges (Yonne).

22. — H., 38 ans. — Tuberculose pulmonaire au deuxième degré du poumon gauche. Râles fins à la

base du poumon gauche. Signes de ramollissement sur toute la hauteur du poumon gauche.

Traitement le 26 octobre. 10 injections.

Augmentation de poids de 1 kilo 250 en six semaines. Les râles humides sont un peu moins nombreux. État général très amélioré. L'appétit augmente. La toux diminue.

27 septembre 1910.

Docteur Lenne, Sin-le-Noble.

23. — H., 19 ans. — Tuberculose des deux sommets. Deuxième degré. Hémoptysies. Fièvre, bacilles de Koch.

Traitement le 26 juillet.

Le malade mange mieux, la fièvre baisse. L'état général s'améliore ainsi que l'état local. Expectoration moindre. Augmentation de poids de 1 300 grammes

14 octobre 1910.

Docteur Legrain (Versailles).

24. — F., 36 ans. — Tuberculose des sommets et pleurésie. Toux, fièvre, amaigrissement. Entérite.

Traitement le 20 septembre.

La toux diminue ainsi que l'expectoration. Appétit meilleur, état général très amélioré. Amélioration de l'entérite. Augmentation de poids de 1 300 grammes.

22 octobre 1910.

Docteur DE MALHERBE, la Rochelle-Pallice.

25. — H., 28 ans. — Tuberculose ancienne. Hémoptysies fréquentes. Faiblesse et maigreur. Tuberculose au deuxième degré bilatérale.

Traitement le 12 juillet.

Amélioration rapide de l'état général. Disparition des craquements à gauche, diminution à droite. Augmentation de poids de 1 kg. 500 en un mois.

5 octobre 1910.

Docteur SAVELLI, Rueil.

26. — F., 24 ans. — Tuberculose des deux sommets, deuxième degré. Mauvais état général.

Traitement le 8 août.

L'appétit revient à la quatrième injection et les crachats ont presque disparu à la cinquième. Diminution de la toux. La malade reprend des forces. Diminution des râles sous-crépitants. Augmentation de poids de 2 kilos.

24 novembre 1910.

Docteur PICHARD, Rivarennes.

27. — Tuberculose, au deuxième degré, à droite. Nombreux bacilles.

Début du traitement le 30 juillet 1910. Augmentation de poids de 2 kilos. Amélioration sensible des signes stéthoscopiques.

24 novembre 1910.

Docteur GRAF, Eichternach (Luxembourg).

28. — Tuberculose du sommet droit (deuxième degré). Bacilles. Mauvais état général.

Traitement le 23 juillet.

Augmentation de poids de 2 kilos. État général amélioré d'une façon étonnante.

Le traitement est très efficace ; je désire l'appliquer à l'avenir sur tous les cas qui se présenteront.

24 novembre 1910.

Docteur GUIBERT, Paris.

29. — F., 28 ans. — Tuberculose au deuxième degré à marche rapide. Lésions disséminées aux deux sommets et à la partie moyenne des deux poumons. Bacilles de Koch.

Traitement le 5 juillet.

La malade a reçu 12 injections. Augmentation de poids d'environ 2 kilos. Elle n'a plus de fièvre. La toux a diminué. L'expectoration est moindre et les signes d'auscultation se sont atténués au point de n'être plus perceptibles. L'état général est on ne peut meilleur.

Je considère le traitement comme efficace et j'ai plaisir à vous le dire.

24 novembre 1910.

Docteur HUGUES, Les Arcs (Var).

30. — H., 47 ans. — Tuberculose du sommet gauche. Deuxième degré.

Traitement le 15 octobre 1910.

Augmentation de poids de 2 kilos. Amélioration de l'état général. Meilleur appétit. Ce malade est un alcoolique invétéré. Il a un foie petit. Un de mes confrères a été surpris, sinon de l'amélioration, du moins de l'arrêt dans l'évolution.

24 novembre 1910.

Docteur LE CALVÉ, Redon.

31. — F., 19 ans. — Tuberculose du sommet gauche. Deuxième degré. Expectoration sanguinolente. Sueurs nocturnes.

Traitement le 30 août.

L'appétit s'améliore après la troisième injection. Les forces augmentent. Les signes stéthoscopiques restent les mêmes, mais la toux et l'expectoration disparaissent. Amélioration de l'état général. Disparition des sueurs. Augmentation de 2 kilos.

28 septembre 1910.

Docteur MARTIN SAINT-LAURENT, Paris.

32. — F., 27 ans. — Tuberculose des deux sommets.

Traitement le 18 juillet.

État général amélioré sensiblement ainsi que les signes stéthoscopiques. Augmentation de poids de 2 kilos.

6 septembre 1910.

Docteur MARTIN SAINT-LAURENT, Paris.

33. — F., 30 ans. — Pleurésie droite ancienne et hémoptysies. Bacilles de Koch. A beaucoup maigri.

Dyspnée. Anémie. Ramollissement des deux sommets.

Traitement le 27 juillet.

L'état général s'améliore. Augmentation de poids de 2 kilos. Appétit notablement augmenté.

6 septembre 1910.

Docteur Félix, Châteauroux (Indre).

34. — H., 17 ans. — Tuberculose du sommet droit. Deuxième degré. Amaigrissement. Perte de forces. État général médiocre. Appétit nul. Bacilles tuberculeux. Fistule à l'anus, devenue ulcéreuse après l'opération.

Augmentation de poids de 2 kilos. Appétit amélioré. La température diminue. Ce malade n'a eu que 12 injections; il est parti, amélioré, passer quelques mois à la campagne.

24 novembre 1910.

Docteur Sirot, Avesnes (Nord).

35. — H., 28 ans. — Tuberculose du poumon droit. Deuxième degré. Hémoptysies. Expectoration abondante. Le malade a passé deux hivers à Davos. Bacilles de Koch.

Traitement le 5 août.

Augmentation de poids de 2 kilos. Les râles humides sont disparus, faisant place à des craquements secs. Le poumon respire dans toute sa hauteur. L'état général a continué à s'améliorer sans suralimentation. Augmentation de poids de

2 kilos. Le malade se sent plus alerte et monte les côtes sans essoufflement. Plus de bacilles de Koch.

24 novembre 1910.

Docteur MARTIN SAINT-LAURENT, Paris.

36. — F., 29 ans. — Tuberculose du sommet gauche, deuxième degré. Bacilles de Koch.

Traitement le 21 juillet.

Amélioration notable de l'état général et de l'appétit. Augmentation de poids de 2 kilos. L'appétit est revenu. L'état général s'est sensiblement amélioré.

30 septembre 1910.

Docteur MARTIN SAINT-LAURENT, Paris.

37. — F., 26 ans. — Tuberculose pulmonaire au sommet droit. Hémoptysies. Râles humides.

Traitement le 20 juillet.

Amélioration progressive. Disparition des râles humides. Augmentation de poids de 2 kilos. État général satisfaisant.

6 septembre 1910.

Docteur CADÉRAS, Quilvinec (Finistère).

38. — F., 30 ans. — Tuberculose des deux sommets. Deuxième degré.

Traitement le 6 août.

La malade se sent plus forte. Les râles ont diminué. Elle respire mieux et a engraissé de 2 kilos.

30 novembre 1910.

Docteur LORENZO, Santa-Maria, Puebla-Larga (Valence).

39. — H., 20 ans. — Tuberculose des sommets. Hémoptysies. Dyspnée. Émaciation. Sueurs. Bacilles de Koch.

Traitement le 1er août.

Disparition de la fièvre. Augmentation de l'appétit. Amélioration locale et générale. Augmentation de poids de 2 kilos.

31 décembre 1910.

Docteur LOUIS, Jegun (Nord).

40. — F., 24 ans. — Tuberculose pulmonaire. Deuxième degré. Induration des deux sommets. Trois hémoptysies en deux ans. Sueurs intermittentes.

Début du traitement le 19 août 1910.

Amélioration sensible. Augmentation de poids de 2 kilos. Le traitement a donné pour ce cas un résultat positif.

24 novembre 1910.

Docteur FRANÇOIS, Bonnières.

41. — F., 24 ans. — Chloro-anémie. Amaigrissement. Sueurs nocturnes. Dyspnée. Ramollissement rapide des deux poumons.

Traitement au début de septembre.

Dès la quatrième piqûre, amélioration manifeste. L'appétit reparaît ainsi que les forces. Les sueurs nocturnes et la toux diminuent. La fièvre tombe.

Augmentation de poids de 2 kg. 250. En somme, le résultat est très encourageant.

6 décembre 1910.

Docteur Jacquot, Fontenay-sous-Bois (Seine).

42. — H., 57 ans. — Tuberculose pulmonaire double. Amaigrissement, sueurs abondantes, toux, état général mauvais.

Traitement le 15 juillet. 18 piqûres.

Augmentation de 2 kg. 300 grammes. État général bien meilleur, lésions locales en voie de guérison.

La médication phagogène a donné un très bon résultat.

1er septembre 1910.

Docteur Weill, Paris.

43. — H., 28 ans. — Tuberculose des deux sommets, deuxième degré. Hémoptysies. A maigri de 6 kilos.

Traitement le 12 juillet 1910.

Amélioration des signes locaux et de l'état général. Augmentation de poids de 2 kg. 800 grammes, diminution considérable des râles.

9 septembre 1910.

Docteur Martin Saint-Laurent, Paris.

44. — F., 25 ans. — Tuberculose des deux sommets, deuxième degré.

Traitement le 21 juillet.

Augmentation de l'appétit. Atténuation des signes

stéthoscopiques. Amélioration de l'état général. Augmentation de poids de 2 kg. 800.

6 septembre 1910.

Docteur VERNOTTE, la Chaux-des-Crotenay (Jura).

45. — H., 35 ans. — Tuberculose au deuxième degré.

Aujourd'hui ses poumons sont en bonne voie de guérison; il a augmenté de près de 3 kilos. L'état général est très amélioré. État local excellent.

Traitement à conseiller.

24 novembre 1910.

Docteur APPRAILLÉ, La Rochelle (Ville).

46. — F., 25 ans. — Tuberculose pulmonaire, deuxième degré. Le sommet droit présente des râles à grosses bulles. Râles humides sur toute la hauteur du poumon.

Début du traitement le 20 août.

Amélioration des phénomènes stéthoscopiques; très bon état général après 12 injections.

Augmentation de poids de 3 kilos.

Résultat très appréciable après 24 injections.

La malade a repris son travail pendant le cours des douze premières injections.

24 novembre 1910.

Docteur HUGUES, les Arcs (Var).

47. — H., 30 ans. — Tuberculose pulmonaire à gauche. Hémoptysies. Début du traitement en septembre.

Augmentation de poids de 3 kilos. État général meilleur. Plus de toux, plus de sueurs nocturnes. Les phénomènes pulmonaires sont atténués à ce point qu'il est difficile de définir la lésion; le médecin de la Compagnie P.-L.-M. impose au malade la reprise du travail dans une quinzaine de jours.

23 novembre 1910.

Docteur PILLOUARD, Mainneville (Eure).

48. — F., 17 ans. — Tuberculose des deux sommets. Deuxième degré. Maigreur. Laryngite ancienne. Bacilles de Koch. Début du traitement le 16 juillet. Amélioration des lésions pulmonaires. Augmentation de poids de 3 kilos.

Le traitement est efficace sans aucun doute et l'amélioration est notable.

24 novembre 1910.

Docteur MOREL, Paris.

49. — F., 38 ans. — Tuberculose du sommet gauche, datant de trois ans, deuxième degré. Tumeur blanche fistuleuse du coude gauche. A beaucoup maigri.

Traitement le 8 septembre.

Augmentation de poids de 3 kg. 400 grammes. État général assez bon. État local très amélioré. La suppuration du coude a cessé complètement au bout de quinze jours.

24 novembre 1910.

Docteur YVERNOGEAU, Pozay.

50. — F., 28 ans. — Tuberculose des deux sommets. Deuxième degré. Hémoptysies répétées. Perte de l'appétit. Amaigrissement.

Traitement le 15 septembre.

La malade récupère ses forces et l'appétit. Les sueurs disparaissent. Pas d'hémoptysies. Augmentation de poids de 3 kg. 500 grammes.

15 septembre 1910.

Docteur DUBOIS, Blois.

51. — F., 25 ans. — Ancienne pleurésie. Tuberculose des deux sommets avec ramollissement. Deuxième degré. Laryngite bacillaire. Hémoptysies. Mauvais état général. Fièvre. Bacilles de Koch.

Traitement le 7 juillet.

Le 10 septembre, très bon appétit. Augmentation de poids de 3 kg. 700 grammes. Plus de bacilles de Koch ni de staphylocoques. Quelques streptocoques. Respiration rude et soufflante. Disparition des râles.

Guérison du larynx. Sommeil parfait.

Le traitement est convaincant, car la malade n'a reçu aucune autre médication. Après la sixième piqûre, le mieux s'est fait sentir d'une façon régulière jusqu'à complète amélioration.

24 novembre 1910.

Docteur Berthelon, directeur du sanatorium de Sainte-Feyre.

25 — F., 19 ans. — Tuberculose des deux sommets. Ramollissement à gauche.

Traitement le 20 juillet.

Augmentation des signes d'auscultation vers le 1er septembre, puis diminution des signes locaux. Augmentation de poids de 4 kg. 200 grammes. Légère amélioration de l'état local et bon état général.

24 novembre 1910.

Docteur Sirot, Avesnes (Nord).

53. — H., 24 ans. — Tuberculose du poumon gauche. Deuxième degré. Hémoptysies. Expectoration abondante. Nombreux bacilles de Koch.

Traitement le 11 août.

L'expectoration diminue. Les crachats sont devenus muqueux. Les symptômes s'améliorent. Augmentation de poids de 4 kg. 500 grammes.

J'ai l'espoir de guérir ce malade, dont l'état s'est manifestement amélioré, au lieu de s'aggraver, comme il y avait lieu de le croire.

Plus de bacilles de Koch.

24 novembre 1910.

Docteur Champion, Paris.

54. — H., 25 ans. — Tuberculose du sommet gauche. Amaigrissement. Mauvais état général.

Bacilles de Koch. Streptocoques. Staphylocoques.
Traitement le 20 juillet.

Amélioration locale et générale. Diminution des bacilles de Koch. Augmentation de poids de 4 kg. 500 grammes.

9 octobre 1910.

Docteur MONTHEILH, Tonneins (Lot-et-Gar.).

55. — H., — Tuberculose étendue du sommet gauche. Ramollissement. Bacilles de Koch. Toux incessante. État général mauvais. Facies hypocratique. Sueurs nocturnes. Anorexie. Beaucoup de bacilles de Koch.

Traitement le 21 juillet.

Amélioration rapide. L'expectoration est moins abondante. Le 7 août la matité a presque disparu. Le 28 août le malade ne présente plus à l'auscultation aucune lésion. Il n'existe plus de bacilles de Koch dans les crachats, qui sont très rares et ne sont plus purulents. L'état général est très bon et le malade a engraissé de 5 kilos. La maladie datait de six mois environ et évoluait rapidement. Le malade, qui est ouvrier, a repris son travail le 19 septembre et se sent vigoureux.

21 septembre 1910.

Docteur FÉLIX, Châteauroux (Indre).

56. — F., 15 ans. — Tuberculose des deux sommets. Amaigrissement. Hémoptysies. Toux opi-

niâtre. Expectoration abondante. Sueurs nocturnes. Nombreux bacilles.

Traitement le 12 juillet.

Diminution des râles et des crachats. A augmenté de 5 kg. 500 grammes. État général excellent. Depuis le 25 octobre la fièvre a disparu. L'appétit est excellent. Cependant cette malade est dans de mauvaises conditions hygiéniques. Elle vit dans une chambre humide et à peine éclairée.

24 novembre 1910.

Docteur Berthelon, directeur du Sanatorium de Sainte-Feyre.

57. — F., 28 ans. — Tuberculose des deux poumons. Ramollissement. Légère localisation à la base gauche. Bacilles de Koch nombreux.

Traitement le 21 juillet.

Augmentation de poids de 5 kg. 900 grammes. Les bacilles ont disparu. Amélioration des signes stéthoscopiques. État général très bon et en progression.

24 novembre 1910.

Docteur Pedro Pever, Santander (Espagne).

58. — F., 17 ans. — Infiltration des sommets. Inappétence. Anémie. Sueurs nocturnes.

Traitement le 6 août.

Amélioration de l'état local et de l'état général. Disparition des bacilles de Koch. Augmentation de poids de 6 kilos.

6 octobre 1910.

Docteur Berthelon, directeur du Sanatorium de Sainte-Feyre.

59. — Tuberculose scléreuse disséminée dans le poumon gauche avec ramollissement à la base du sommet droit.

Traitement le 25 juillet.

A reçu vingt-cinq injections. Augmentation de poids de 6 kg. 200 grammes. Il n'existe pas de signes adventifs. Les quelques signes superficiels dans la base paraissent disparaître. État général excellent.

24 novembre 1910.

Docteur Boussac, Albi (Tarn).

60. — H., 22 ans. — Tuberculose au sommet droit (deuxième degré). Fistule tuberculeuse de l'épididyme droit. Bacilles de Koch.

Traitement le 11 juillet.

Disparition complète de l'écoulement testiculaire. Râles du sommet droit moins forts. Bonne amélioration. Augmentation de poids de 7 kilogrammes. En somme, amélioration très prononcée. Le traitement a donné un très bon résultat.

24 novembre 1910.

Docteur Cau, Fougères.

61. — F., 41 ans. — Tuberculose des deux sommets. Deuxième degré. État général médiocre. Beaucoup de bacilles.

Traitement le 26 juillet.

Le résultat a été très heureux. Aucun médicament n'a été administré. Amélioration très sensible. Toux moins fréquente. Expectoration moins abondante. Appétit excellent. Augmentation de poids de 7 kilos.

4 septembre 1910.

III. — Tuberculose pulmonaire au 3e degré.

Docteur HAZARD, Paris.

62. — F., 28 ans. — Tuberculose pulmonaire. Ramollissement. Fièvre hectique. Caverne au sommet gauche. Hémoptysie. Grande faiblesse.

Traitement le 7 juillet.

La fièvre a cessé. Les forces sont revenues et la malade a repris son travail. N'a plus que quelques râles humides.

Son état s'est amélioré considérablement.

15 octobre 1910.

Docteur PIÉDALLU, Le Raincy.

63. — F., 10 ans. — Tuberculose pulmonaire et péritonéale. Caverne au sommet gauche. Tuberculose intestinale (troisième degré). Cette enfant était considérée comme perdue. Amaigrissement squelettique.

Ballonnement abdominal.

Traitement le 30 juillet.

Après la quatrième injection, l'enfant s'est levée et demandait à manger. Elle a dormi et joué. La diarrhée, la toux et la congestion qui entourait la caverne ont disparu et celle-ci s'est cautérisée très vite. Les selles se sont régularisées.

Actuellement l'enfant court les rues et engraisse à vue d'œil. Le résultat est excellent.

7 septembre 1910.

Docteur Gouin, Vieillevigne, Loire-Inférieure.

64. — H., 30 ans. — Tuberculose pulmonaire, troisième degré, hémoptysies, caverne au sommet gauche, infiltration du sommet droit.

Traitement le 26 octobre. 11 injections.

Diminution du nombre de respirations. Expectoration disparaît, l'appétit augmente. Le malade a gagné 1 kilo en six semaines. Le moral est meilleur et le sommeil est plus régulier.

10 décembre 1910.

Docteur Jacob, Arcis-sur-Aube.

65. — H., 15 ans. — Tuberculose des deux sommets. Cavernes à gauche.

Traitement le 1er septembre.

L'état général s'est sensiblement amélioré. Les cavernes sont rétrécies. La dyspnée a disparu. Disparition de tous les râles humides. Augmentation d'un kilo. État général bien meilleur. Plus de sueurs. L'aspect général est tellement modifié qu'à la vue il est impossible de croire qu'on se

trouve en présence d'un tuberculeux à la troisième période.

24 novembre 1910.

Docteur Athané, Pauillac (Gironde).

66. — 37 ans. — Caverne au sommet gauche (troisième degré). Râles sous-crépitants dans tout le poumon. Bacilles nombreux.

Traitement le 25 juillet.

Augmentation de 1 kg. 500. Amélioration sensible à l'auscultation. État général très bon. Le traitement a relevé l'état de la malade.

24 novembre 1910.

Docteur Zervos, à Smyrne (Turquie d'Asie).

67. — H., 22 ans. Infiltration tuberculeuse du sommet droit. Caverne. Infiltration du côté gauche. État général grave. Fièvre quotidienne de 40°.

Sueurs nocturnes. Beaucoup de bacilles.

Traitement le 22 août.

L'expectoration diminue ainsi que la toux. Augmentation de l'appétit et de poids de 1 kg. 700 gr. État général et l'aspect du malade sont beaucoup améliorés. De même pour l'auscultation. Les cavernes sont en voie de cicatrisation.

24 novembre 1910.

Docteur Zervos, à Smyrne (Turquie d'Asie).

68. — H., 22 ans. — Infiltration tuberculeuse du sommet droit. Caverne. Infiltration du côté gauche.

État général grave. Fièvre quotidienne de 40°. Sueurs nocturnes. Beaucoup de bacilles.

Traitement le 22 août.

L'expectoration diminue, ainsi que la toux. Augmentation de l'appétit et de poids de 1 kg. 700 gr. État général et l'aspect du malade sont beaucoup améliorés. De même pour l'auscultation. Les cavernes sont en voie de cicatrisation.

24 novembre 1910.

Docteur Gonnaud, Oyonnax (Ain).

69. — H., 22 ans. — Caverne au sommet droit. Fièvre. Hémoptysies. État grave. A séjourné dans plusieurs sanatoriums. Bacilles tuberculeux.

Traitement le 5 août.

Amélioration progressive dès les premières injections. Augmentation de poids de 2 kilos en un mois. Diminution considérable de l'expectoration, qui devient moyenne.

15 septembre 1910.

Docteur Differdange, Vincennes.

70. — F., 29 ans. — Tuberculose, troisième degré. Caverne sommet droit. Infiltration à gauche. Mauvais état général. Névralgies intercostales. État fébrile.

Début du traitement le 22 juillet. L'état général est amélioré. L'appétit est meilleur. La température se tient à environ 38°, tandis qu'elle oscillait entre 39° et 40°. Augmentation de poids de 2 kilos.

24 novembre 1910.

Docteur Simeray, Moissey (Jura).

71. — H., 34 ans. — Alcoolique. Hémoptysies. Dyspnée. Faiblesse. Vomissements. Tuberculose du sommet droit au deuxième degré avec caverne probable.

Traitement le 8 juillet. Amélioration rapide. Les crachats disparaissent. La respiration est encore rude et soufflante, mais les cavernules se sont desséchées. Il est probable qu'un tissu de sclérose a envahi lapartie malade.

L'amélioration est réelle. Augmentation de poids de 2 kg. 500. Le malade a repris son travail de menuisier.

Je puis affirmer que cette amélioration était tout à fait inespérée, les crises d'oppression, les quintes de toux et la transpiration sont supprimées.

24 novembre 1910.

Docteur Parent, Douarnenez (Finistère).

72. — H., 24 ans. — Début en 1908. Tuberculose du sommet gauche. Troisième degré avec caverne. Râles crépitants dans toute la hauteur du poumon.

Traitement le 16 juillet.

Amélioration de l'état général. La courbe de température baisse. Diminution de l'expectoration. Augmentation de poids de 3 kilogrammes. Disparition presque totale des signes d'expectoration et bon état général.

En résumé, amélioration considérable de l'état

général. Amélioration sensible de l'état local. Je trouve le traitement excellent.

24 novembre 1910.

Docteur Bonnat, Saint-Junien (Haute-Vienne).

73. — H., 23 ans. — Tuberculose du sommet droit au troisième degré et tuberculose du sommet gauche au deuxième degré. La maladie remonte à deux ans. Ancien pneumo thorax droit, plusieurs hémoptysies. État général très mauvais. Fièvre hectique.

Traitement le 1er août, 24 injections hypodermiques.

Augmentation de 3 kilos en deux mois. Les lésions locales ont beaucoup diminué. L'état général est très amélioré. L'appétit est excellent. L'essoufflement est moins accentué. La toux a disparu. Le malade ne présente plus de transpiration. Le sommeil est bon. « Résultat très satisfaisant et très encourageant. »

26 août 1910.

Docteur Huriez, Ferrière-la-Grande.

74. — H., 36 ans. Troisième degré. Hémoptysies. Caverne à gauche. A droite, tuberculose au deuxième degré. Expectoration abondante.

Traitement le 7 juillet.

Amélioration rapide des symptômes locaux et généraux. Augmentation de poids de 3 kg. 500. Très bon état général.

« Ce traitement est le meilleur que j'aie employé jusqu'à ce jour. »

24 novembre 1910.

Docteur Vernière, Paris.

75. — H., 37 ans. — Pleurésie en 1901. Caverne au sommet gauche (troisième degré). Râles sous-crépitants dans les deux poumons. État général très mauvais. Perte d'appétit. Vomissements.

Traitement le 11 juillet.

Le malade recouvre très rapidement l'appétit. Les vomissements cessent après la troisième piqûre. Une fistule anale, auparavant intolérable, commence à se tarir. Sommeil excellent. Augmentation de 4 kilogrammes.

24 novembre 1910.

Docteur Thomas, Aix.

76. — Tuberculose grave à forme hectique avec température atteignant souvent 40°. Anorexie: poumon droit complètement infiltré. Nombreuses cavernes, gargouillement. Râles sous-crépitants.

Traitement fin août.

Disparition de la fièvre. Diminution de la toux. L'expectoration et les sueurs disparaissent également. État général beaucoup meilleur. Disparition des bruits humides. État général nettement meilleur. Assèchement notable des cavernes. Augmentation de poids de 6 kg. 700. « Je dois à la vérité de reconnaître que jusqu'ici aucun des traitements

pratiqués n'avait amené une amélioration aussi nette et aussi persistante. »

24 novembre 1910.

Docteur Boigey, Fontainebleau.

77. — H., 30 ans. — Tuberculose au début. Pleurésie. Amaigrissement rapide, 10 kilos en six mois. Petite caverne à la partie moyenne du poumon gauche avec zone congestive.

Traitement le 20 juillet.

Augmentation de l'appétit. Accroissement de poids. Chute de la température. Diminution de la dyspnée. Le poids augmente après la douzième piqûre. Cette augmentation a été de 7 kg. 500 en trois mois.

29 novembre 1910.

Ces 77 cas de tuberculose sont, à l'exception de trois, des cas de tuberculose pulmonaire; deux malades sont atteints de lupus, et un de tumeur blanche du genou, sans bacillose des poumons.

Chez les tuberculeux pulmonaires, au contraire, la lésion est compliquée, dans un certain nombre de cas, de laryngite, de cystite bacillaire, d'arthrite tuberculeuse, d'épididymite ou de fistule à l'anus.

Chez 67 de ces malades, le poids a été noté avant et après les injections antituberculeuses.

Nous diviserons, pour mieux apprécier les augmentations de poids, les cas de tuberculose pulmonaire en trois catégories :

1° *Tuberculose pulmonaire au 1er degré (infiltration tuberculeuse sans ramollissement et sans ulcération)*. Ces malades toussent et maigrissent, leurs forces disparaissent, l'appétit diminue, mais l'expectoration est nulle ou presque nulle. Les signes d'exploration sont cependant très nets : craquements, expiration prolongée, submatité. Il serait à désirer que tous les tuberculeux fussent traités à cette période.

La statistique générale démontre, en effet, que 69 p. 100 ont été considérés comme guéris après trois mois de traitement, et que tous les cas en observation se sont améliorés.

2° *Tuberculose pulmonaire au 2e degré (ramollissement et fonte caséeuse)*. Il se produit à cette période, dans les lobules tuberculeux,

de petites cavités minuscules, caractérisées à l'auscultation par des craquements humides. L'expectoration est purulente et contient des bacilles de Koch.

Cette période de ramollissement et de fonte des poumons tuberculeux s'accompagne le plus souvent de fièvre hectique et de sueurs profuses. Elle aboutit plus ou moins vite à la 3e période, celle des cavernes. Nous avons vu que, dans la 2e période, la statistique générale indique 25 p. 100 d'améliorations notables au bout de 3 mois, améliorations considérées par beaucoup de médecins comme des guérisons. 60 p. 100 des cas sont en voie d'amélioration lente, enfin 15 p. 100 ne permettent de tirer aucune conclusion et n'ont pas été influencés par le traitement.

3° *Tuberculose pulmonaire au 3e degré.* Chez ces malades le ramollissement et la fonte des masses tuberculeuses ont abouti à la formation de cavités suppurantes ou cavernes; le pronostic est alors très grave. Aussi la statistique générale comporte-t-elle

seulement 8 p. 100 d'améliorations très évidentes, presque des guérisons, et 60 p. 100 d'améliorations appréciables. Les autres cas, soit 32 p. 100, n'ont pas été améliorés.

Pour les 10 cas de tuberculose au 1er degré dont les poids ont été notés avant et après le traitement, 2 ont augmenté de 1 kilogramme, 1 de 1 kg. 700, 2 de 2 kg., 2 de 3 kg., 2 de 4 kg., et 1 de 4 kg. 400, soit en tout 18 kg. 100 pour ces 10 malades.

Pour les 43 cas de tuberculose au 2e degré dont les poids sont notés, nous relevons : 3 augmentations de 1 kg., 1 de 1 250 gr., 2 de 1 300 gr., 1 de 1 500 gr., 15 de 2 kg., 1 de 2 kg. 250, 1 de 2 kg. 300, 2 de 2 kg. 800, 1 de 2 kg. 900, 3 de 3 kg., 1 de 3 kg. 400, 1 de 3 kg. 500, 1 de 3 kg. 700, 1 de 4 kg. 200, 2 de 4 kg. 500, 1 de 5 kg., 1 de 5 kg. 500; 1 de 5 kg. 900, 1 de 6 kg., 1 de 6 kg. 200, 2 de 7 kg., soit en tout 126 kg. 800 pour 43 malades.

14 tuberculeux au 3e degré ont augmenté : 2 de 1 kg., 1 de 1 kg. 500, 2 de 1 kg. 700; 2 de 2 kg., 1 de 2 kg. 500, 2 de 3 kg., 1 de

3 kg. 500 ; 1 de 4 kg., 1 de 6 kg. 700 ; 1 de 7 kg. 500 ; en tout 41 kg. 100.

Soit un total de 186 kg. pour 67 malades, c'est-à-dire une moyenne de 2 kg. 760 par malade.

L'augmentation de poids la plus forte s'est produite chez un tuberculeux au 3e degré ; elle a été de 7 kg. 500.

Ces chiffres sont concluants, si l'on considère que beaucoup des augmentations de poids signalées se sont produites en 6 à 12 semaines de traitement.

J'ai jugé inutile de multiplier ces observations, tellement elles sont démonstratives. Tous les médecins qui ont traité des malades disent que le traitement est inoffensif, que son application n'expose à aucun accident et que dans aucun cas les injections n'ont produit d'aggravation. Ce traitement a été appliqué depuis plusieurs mois sur de nombreux malades dans le Dispensaire du IIIe arrondissement (44, rue de Poitou), dans le Dispensaire Émile Loubet (1, boulevard Arago) ; et dans le Sanatorium

de Sainte-Feyre (Creuse), dont une partie des observations ont été résumées ci-dessus.

Cette méthode est à la portée de tous les médecins qui prendront la peine de suivre chaque jour l'évolution clinique de la maladie. Le point le plus curieux est que la dose de tuberculine suffisante pour provoquer une amélioration très appréciable atteint rarement 1/2 milligramme. Il est facile de concevoir que des injections tellement actives exigent une surveillance journalière des malades et la rédaction d'une observation précise, concernant l'état général, l'état local, le poids, la nature des crachats et la médication journalière.

De nouveaux malades sont mis en traitement chaque jour dans plusieurs dispensaires de Paris et de province, et j'espère pouvoir multiplier d'ici peu les observations concluantes.

SIXIÈME LEÇON

LE CANCER

Mes recherches sur l'étiologie du cancer remontent aux premières années de mes études médicales. J'ai commencé à étudier l'histologie des tumeurs malignes à l'Hôtel-Dieu de Reims, en 1880. J'ai observé à cette époque une diversité remarquable de néoplasmes rares, provenant de toute une région encore inexplorée. Ces recherches ont été poursuivies pendant mon internat dans les hôpitaux de Paris, où mes loisirs étaient employés à l'étude histologique et bactériologique de toutes les lésions qu'il m'était donné de rencontrer. J'ai exposé dans une précédente leçon l'ensemble de mes travaux sur les maladies infectieuses. Les contro-

verses presque métaphysiques qui divisaient alors les savants sur la question de l'étiologie du cancer m'engagèrent à suivre une méthode toute différente pour résoudre ce problème. J'ai étudié l'histologie des tumeurs, non seulement après fixation et coloration, mais aussi à l'état frais, quelques instants après l'opération.

C'est dans des préparations fraîches que j'ai remarqué, en 1885, la présence constante de sphérules, très analogues par leur volume à des microcoques, et qui différaient nettement, par leur réfringence, des granulations graisseuses et albuminoïdes animées du mouvement brownien. J'ai constaté, en faisant varier les conditions d'éclairage, et particulièrement à la lumière solaire, en diaphragmant convenablement, qu'il n'existait, dans le suc cancéreux, ni bâtonnets, ni spirilles, ni éléments ovalaires analogues à des torula ; j'ai rencontré au contraire dans le suc frais de toutes les tumeurs, aussi bien de nature épithéliale ou sarcomateuse, des diplocoques, des triades, des tétrades et des

chaînettes de 4 à 6 éléments, qui me paraissaient tout à fait caractéristiques. J'ai signalé les résultats de mes premières observations dans un pli cacheté, déposé le 16 août 1886 à l'Académie des Sciences. J'ai indiqué une méthode de coloration de ces éléments, et j'ai signalé leur présence dans les cellules cancéreuses aussi bien que dans le suc cancéreux. Une expérience m'avait permis de m'assurer qu'il s'agissait bien d'éléments doués d'une vie propre : j'avais conservé en chambre humide, dans des tubes stériles, des fragments de tumeurs cancéreuses aseptiques et des fragments de viscères sains. J'ai observé, dans le suc cancéreux conservé depuis plusieurs semaines, des éléments mobiles identiques à ceux du suc cancéreux frais, tandis que le suc des tissus et des viscères normaux ne présentait plus que des granulations informes et sans structure appréciable. J'ai émis dans cette note l'hypothèse que ces éléments, analogues aux microbes pathogènes, pouvaient être susceptibles de vivre en symbiose avec les cellules

cancéreuses. Le parasite, vivant dans l'intérieur des cellules sans les frapper de mort, produirait des néoplasies en provoquant la prolifération anormale et exagérée des cellules parasitées. La généralisation des tumeurs avec conservation du type primitif s'expliquerait ainsi par ce fait que les tumeurs secondaires seraient consécutives, non plus à la migration du microbe seul, mais de la cellule dite « cellule cancéreuse », portant avec elle « l'élément irritant qui la fera se reproduire à l'infini ».

Cette note indique clairement que j'ai observé, dès 1886, la présence d'un microbe rond dans les tumeurs les plus variées, aussi bien dans les tumeurs bénignes que les tumeurs malignes, dans les néoplasmes de nature conjonctive ou épithéliale, et dans les ganglions dégénérés. Mes tentatives d'inoculation des tumeurs de l'homme aux animaux, notamment au cobaye et au lapin, demeurèrent infructueuses. De nombreux fragments de tumeurs de toute nature, épithéliome, carcinome, sarcome, ostéo-sarcome,

furent introduits sans résultats dans les séreuses et dans le canal médullaire du tibia ou du fémur de ces animaux. L'observation constante de la résorption de ces fragments de tumeurs, chez les animaux, me donna l'idée, en 1888, de tenter, chez des femmes cancéreuses atteintes de récidives successives, la vaccination antinéoplasique par une méthode analogue aux procédés d'immunisation contre la variole de l'homme, la clavelée du poumon et la péripneumonie du bœuf : l'introduction de virus frais dans les tissus. Ayant à opérer, avec le professeur Decès, de Reims, plusieurs cas très graves de récidives de cancer et de sarcome du sein, je tentai d'immuniser plusieurs malades en insérant aseptiquement sous la peau, du côté opposé à l'opération, un fragment de la tumeur qui venait d'être enlevée. Ces tentatives ne furent suivies d'aucun résultat pratique. Chez la première malade, opérée d'une neuvième récidive de sarcome du sein, une petite tumeur se produisit au point d'inoculation. L'ablation de cette tu-

meur fut pratiquée ; l'examen montra qu'elle était identique à la tumeur primitive. On ne connaissait alors que très peu d'exemples précis de greffes cancéreuses chez l'homme.

Le professeur Woefler m'avait signalé, en juillet 1883, dans le service du professeur Billioth, la greffe pariétale, dans l'épaisseur de la paroi abdominale, d'un cancer du pylore extirpé en 1881. Il n'y avait aucune adhérence péritonéale au-dessous de la cicatrice, et il n'y avait pas de récidive au niveau de l'abouchement gastro-duodénal. Le professeur Woefler, qui m'a montré la malade et la tumeur enlevée depuis quelques jours, m'a fait observer qu'on pouvait considérer ce cas comme un cas de greffe directe d'une cellule cancéreuse dans la plaie opératoire.

J'ai pensé qu'il pouvait s'agir également, chez la malade du service du professeur Decès, d'une greffe sarcomateuse ; on pouvait cependant songer, chez une femme qui avait déjà présenté 9 récidives, à la production d'un noyau secondaire en un point traumatisé.

La campagne extraordinaire qui fut entreprise contre moi, en 1891, à l'instigation de quelques médecins ignorants et jaloux, mit fin à ces recherches.

Ces expériences sont intéressantes à rappeler, puisque c'est par le même procédé, l'insertion sous la peau de la souris d'un fragment de tumeur provenant d'une autre souris, qu'Ehrlich, près de vingt ans plus tard, a démontré la possibilité de vacciner cet animal contre le cancer.

J'ai repris mes recherches en 1899, dans le nouveau laboratoire que je venais d'installer dans la clinique de la rue Piccini. J'avais à opérer chaque semaine de nombreux cas de tumeurs de toute nature. Je faisais l'examen du suc cancéreux frais immédiatement après l'opération, et je cherchais un milieu de culture. J'ai répété maintes fois mes observations des années 1885 et 1886, notamment sur la persistance d'éléments analogues à des microbes, dans des tubes ensemencés depuis plusieurs semaines avec des fragments de tumeurs aseptiques. Au

commencement de l'année 1900, étudiant divers milieux acides, je réussis à obtenir, dans le bouillon de mamelle de vache peptonisé et non neutralisé, mes premières cultures du microbe que j'ai nommé, après m'être assuré qu'il s'agissait d'une espèce nouvelle, le *micrococcus néoformans*. J'avais en réserve, en chambre humide, des tubes contenant depuis deux ou trois mois des fragments de ganglions cancéreux et restés stériles. Ces tubes contenaient de rares éléments mobiles. J'y introduisis aseptiquement quelques centimètres cubes de bouillon de mamelle de vache, identique à celui qui m'avait donné mes premières cultures : dix heures après, tous ces tubes contenaient des cultures du même microbe. J'avais ainsi la confirmation de mes observations antérieures. J'ai comparé le nouveau microbe à toutes les espèces connues ; j'ai constaté qu'il présentait des particularités suffisantes pour le différencier de tous les autres micrococques. Son aspect, dès que la culture commence à se faire, sous forme de diplo-

coques, de triades, de tétrades et de courtes chaînettes qui tendent à se bifurquer en Y comme les levures, est tout à fait caractéristique pour un œil exercé. Quelquefois on observe des microcoques, non colorables par la méthode de Gram, dans des tubes de bouillon où le microbe, après un commencement de multiplication, n'est pas arrivé au stade de développement qu'il atteint sur les milieux artificiels. Transplanté sur agar-agar et étalé en couche mince, le micrococcus néoformans donne, pendant les premières heures, une culture fluorescente à la lumière du gaz et forme au bout de vingt-quatre à trente-six heures une couche régulière, d'un blanc grisâtre. La culture est visqueuse et s'étire en filaments au contact de l'aiguille. Au bout de quelques jours, elle tend à devenir transparente. Transplanté de l'agar-agar sur la gélatine peptone ordinaire, en piqûre, elle liquéfie le milieu un peu plus lentement que le bacille virgule de Koch ; la partie liquéfiée est de consistance oléagineuse. Les fragments de tumeur sont d'au-

tant plus fertiles qu'on les prélève plus près de la zone d'envahissement. Les cultures les plus rapides se font au bout de seize à dix-huit heures; les plus lentes ont été obtenues au bout de cinq jours. La présence du micrococcus néoformans a été vérifiée, aussi bien dans les tumeurs malignes de l'homme que dans celles des animaux, par un grand nombre de bactériologistes.

La coloration du microbe sur les coupes est presque impossible si l'on emploie les méthodes ordinaires, parce que les micro-coques intracellulaires ne se colorent pas par la méthode de Gram. J'ai cependant réussi à mettre en évidence, par la méthode du carmin-gram, un certain nombre de diplocoques à grains inégaux, dans des métastases cancéreuses de récente formation, et particulièrement dans les petites granulations cancéreuses de l'épiploon. La méthode de Giemsa donne de meilleurs résultats que la méthode de Gram ; j'ai pu obtenir le micrococcus néoformans coloré en rouge violacé sur fond bleu, tandis que d'autres

microbes, par exemple ceux qui étaient à la surface d'une tumeur ulcérée, se trouvaient colorés en bleu. J'ai eu l'idée d'employer à la coloration du microbe du cancer le nitrate d'argent, suivant la méthode de Levaditi et Manouelian. M. Manouelian a obtenu des préparations démonstratives dans toutes les tumeurs, épithéliales ou sarcomateuses, qu'il a examinées. J'ai retrouvé les mêmes éléments dans les préparations de M. Masson et de M. Borrel. M. Borrel est d'avis que ces granulations, malgré leur disposition en diplocoques et en courtes chaînettes, ne sont pas des microbes. Cette opinion me paraît contraire à la stricte observation des faits.

Nous avons coloré, en effet, des pièces provenant de cancers ulcérés : ces coupes montraient que l'argent s'était fixé de la même manière sur les microbes de la zone ulcérée et sur les sphérules intracellulaires et intranucléaires que je considère comme le micrococcus néoformans. Les imprégnations d'argent démontrent que le parasite du cancer habite non seulement le protoplasma,

mais aussi le noyau des cellules pathologiques, dont il est le « primum movens ».

On m'a objecté que l'on pouvait rencontrer sur la peau un microbe identique au micrococcus néoformans. J'ai vérifié, à maintes reprises, la présence du micrococcus néoformans dans la couche cornée de l'épiderme, chez les vieillards atteints de cancer du visage. Je ne vois pas comment on a pu faire de cette constatation un argument contre le pouvoir pathogène du micrococcus néoformans. C'est précisément parce que ce microbe infecte fréquemment l'épiderme et les muqueuses, que le cancer épithélial est si fréquent. Le micrococcus néoformans végète également avec toute sa virulence au milieu des microbes saprophytes de la bouche et de l'intestin.

Il est facile de constater que le cancer de la peau et le cancer buccal ne se développent guère s'il n'existe pas préalablement des lésions irritatives chroniques : papillomes enflammés, excoriations cutanées recouvertes de squames, fissures de la lèvre,

de la langue et de la muqueuse jugale, en rapport avec des dents carriées, ou bien psoriasis buccal syphilitique. J'ai vu un épithélioma cutané se développer dans une fissure épidermique sanieuse, au point d'implantation d'une corne du creux poplité. Dans la bouche, les lésions épithéliales hypertrophiques de la syphilis ont la même action favorisante pour le développement du cancer que les ulcérations produites par la pointe d'une dent cariée. L'inflammation chronique des cellules épithéliales est l'occasion de leur réceptivité pour le virus cancéreux, auquel résistent les mêmes cellules lorsqu'elles sont saines. C'est par le même phénomène d'irritation cellulaire qu'on peut expliquer l'origine traumatique de beaucoup de cancers et de sarcomes.

Les expériences sur des animaux sont démonstratives. L'injection du micrococcus néoformans dans le testicule et la mamelle du cobaye démontre que, chez cet animal, où l'on n'observe pas le cancer spontané, le micrococcus néoformans pénètre dans les

cellules épithéliales du testicule et de la mamelle et dans les cellules conjonctives voisines. Ces cellules, qui ne remplissent jamais vis-à-vis d'autres microbes le rôle de phagocytes, agissent, au contraire, vis-à-vis du micrococcus néoformans, comme les cellules épithéliales et mésodermiques des animaux inférieurs. Les microbes, englobés dans ces cellules, cessent de se colorer par la méthode de Gram et sont, au bout de quelques jours, entièrement digérés. Chez la souris blanche, l'inoculation péritonéale a été suivie de lésions épithéliales du hile du foie, du voisinage du pancréas et du poumon. J'ai obtenu aussi, chez la souris, des noyaux de sarcome mélanique, en injectant simultanément dans le péritoine du suc stérile de sarcome mélanique de l'homme et une culture jeune de micrococcus néoformans. Chez le rat blanc, l'inoculation péritonéale provoque le plus souvent dans le poumon des néoformations épithéliales et des noyaux myxo-cartilagineux juxtaposés, très analogues aux métastases spontanées du poumon

du chien. J'ai aussi observé, chez le rat, des lésions des glandes en tubes du cæcum, analogues aux lésions du début du cancer de l'intestin chez l'homme, un fibro-myome kystique de la trompe de Fallope, un cancer papillaire de la vessie, développé entre deux foyers d'inoculation testiculaire, et un épithélioma pavimenteux stratifié du poumon. Les inoculations sous-cutanées et intrapéritonéales ont produit, chez la chienne, trois lipomes à marche rapide et, chez deux souris blanches, une lipomatose rétropéritonéale généralisée. L'inoculation d'une culture virulente dans la mamelle de la guenon a produit un adénome kystique, identique à l'adénome kystique du sein chez la femme, et dont les cultures ont reproduit le microbe pathogène. On observe fréquemment, chez le rat, des lésions ganglionnaires assez analogues à des métastases. Mais ces animaux meurent trop vite pour que les lésions puissent atteindre une évolution caractéristique.

Si l'on prend la peine d'examiner l'ensemble de mes préparations, il est facile de

constater que l'inoculation du micrococcus néoformans a produit, chez les animaux en expérience, pour employer l'expression du Professeur Cornil, « des lésions identiques au cancer spontané de l'homme et des animaux ».

Il est à remarquer qu'aucun de ceux qui considèrent le micrococcus néoformans comme un microbe sans importance n'ont pris la peine d'examiner mes préparations. Ils nient parce qu'il est de bon ton de nier, et ils refusent de voir, parce que l'interprétation de mes préparations les embarrasserait. De mon côté, je ne cherche que la vérité, et je suis prêt à reconnaître mon erreur si on me démontre l'existence constante, dans le cancer, d'un autre microbe que le micrococcus néoformans, et qui soit doué de propriétés pathogènes indiscutables. Tant que cette démonstration n'aura pas été faite, je considérerai le micrococcus néoformans comme le microbe pathogène du cancer. Je puis même affirmer que ni pour le bacille virgule du choléra, ni pour le

pneumocoque, ni pour le bacille d'Eberth, on n'a jamais obtenu par l'inoculation aux animaux des lésions qui se rapprochent de l'infection spontanée chez l'homme, autant que les lésions produites par l'inoculation du micrococcus néoformans se rapprochent des cancers spontanés. On n'a jamais produit ni le choléra véritable, ni la pneumonie typique, ni la fièvre typhoïde, mais simplement des septicémies mortelles. Inoculez au lapin le staphylocoque doré, vous ne reproduirez jamais le furoncle avec son évolution cyclique. Pour les microbes de la lèpre, de l'actinomycose, etc., l'inoculation n'a jamais été suivie de succès. Tous ces microbes ont cependant eu grâce devant la critique, et on les considère comme pathogènes, en raison de leur seule présence dans les tissus pathologiques.

Il est vrai que la prétention de découvrir le microbe pathogène du cancer, et surtout cette opinion qu'il n'existe, pour toutes les variétés de tumeur, qu'un seul et même microbe, ne pouvaient pas être acceptées sans

protestation par les histologistes. Les expériences d'Ehrlich et de ses élèves, que j'ai déjà citées, sont cependant venues confirmer, en 1906, l'unité étiologique du sarcome et du cancer épithélial, que j'avais signalée vingt ans auparavant, le 16 août 1886, dans mon pli cacheté à l'Académie des Sciences.

L'unité étiologique des diverses variétés microscopiques du cancer a été confirmée par une autre expérience du professeur Ehrlich : l'introduction sous-cutanée d'une quantité non virulente de cellules fraîches provenant d'une des trois tumeurs qui ont été étudiées à Francfort chez la souris, épithélioma, sarcome, et enchondrome, vaccine l'animal à la fois contre ces trois tumeurs.

Les nombreuses cultures que j'ai faites dans les cas de tumeurs bénignes démontrent que le micrococcus néoformans se trouve, sans exception, dans les ganglions hypertrophiés qui coïncident avec l'adénome kystique du sein, dans les lipomes et dans les fibro-myomes à marche rapide.

Comment se produit le cancer ? Il paraît

démontré que les cellules saines ne présentent aucune réceptivité pour le virus cancéreux. Le cancer ne se développe guère, dans les tissus profonds, qu'en des points violemment traumatisés, ou bien altérés par une infection syphilitique antérieure : sarcome musculaire, ostéo-sarcome, cancer du testicule, etc.

A la surface de la peau, l'épithélioma se développe de préférence sur le visage des vieillards peu soucieux des soins de propreté. Le parasite du cancer vit en parfaite harmonie avec la plupart des microbes saprophytes de la surface de la peau et des muqueuses. Ces microbes entretiennent des fissures, des zones d'irritation chronique, dont les cellules enflammées sont prêtes à recevoir le microbe du cancer. La syphilis n'agit pas autrement que le traumatisme ; les cellules épithéliales hypertrophiées du psoriasis buccal sont prêtes à recevoir le parasite du cancer. La syphilis crée, au même titre que l'ulcération par dent cariée et que le traumatisme, un

« locus minoris resistentiæ », un foyer de cellules altérées, dont le pouvoir défensif est amoindri. Le cancer est le résultat d'une infection nouvelle, qui se greffe sur une lésion irritative antérieure, de nature quelconque. Le psoriasis buccal, les ulcérations de la carie dentaire, l'ulcère de l'estomac, la cholécystite infectieuse, les polypes et les ulcérations du col de l'utérus, sont autant de lésions favorisantes : vienne à survenir le microbe pathogène, le cancer se produit par suite de la pénétration du microbe dans les cellules altérées, qui vivront désormais en symbiose avec lui et détruiront les tissus sains par leur végétation désordonnée.

L'examen des faits cliniques permet de constater, comme corollaire à ce qui précède, que le cancer cutané et le cancer buccal ne se produisent jamais sur la peau ni sur la muqueuse buccale lorsqu'elles sont intactes. Le cancer de la peau et des muqueuses accessibles peut être prévenu, presque sans exception, par l'observation des règles de l'hygiène et des soins de propreté.

Il est absolument démontré que la genèse du cancer exige, pour les cellules qui lui donnent naissance, un état de réceptivité spécial. C'est pourquoi il est si difficile de reproduire le cancer expérimental, chez les animaux, par l'inoculation du micrococcus néoformans. Au contraire, la greffe de la cellule cancéreuse fraîche est presque la règle chez certains animaux, particulièrement chez la souris, à la condition que la tumeur provienne d'une autre souris.

La greffe du cancer chez la souris est l'image de la greffe du cancer pendant les opérations chirurgicales. On sait qu'après l'extirpation d'une tumeur très limitée et d'évolution bénigne, on observe très souvent, au bout de deux ou trois mois, la production de noyaux cancéreux, disséminés dans tout le champ opératoire.

Ce phénomène est identique à la greffe du cancer chez les animaux ; quelques cellules cancéreuses se trouvent disséminées dans le champ opératoire et sont incluses dans la cicatrice. Ces cellules parasitées, que les

phagocytes sont incapables de détruire, se multiplient avec le microbe qui en est inséparable, et deviennent le point de départ d'autant de métastases.

Le rôle du microbe pathogène, dans le développement du cancer, est très analogue au rôle du spermatozoïde dans le développement de l'ovule. Le microbe du cancer, lorsqu'il pénètre dans une cellule irritée et préparée à le recevoir, excite le noyau et provoque la multiplication de la cellule; mais tandis que le développement de l'ovule, qui se produit suivant un ordre déterminé, aboutit à la formation de l'embryon, la multiplication de la cellule cancéreuse est atypique et désordonnée. La multiplication de la cellule parasitée par le micrococcus néoformans est facile à concevoir, depuis que des naturalistes et particulièrement Hertwig, Delage, Loeb et Bataillon ont démontré qu'on pouvait provoquer artificiellement le développement des œufs d'oursin, en dehors de l'intervention de la cellule mâle, par toute une série d'agents

irritants ; l'agitation violente de ces œufs avec l'eau de mer, le brossage, le contact de l'acide chlorhydrique dilué, d'une solution étendue de strychnine, d'une solution saturée de chlorure de sodium ou d'acide carbonique, du sérum antidiphtérique ou d'un extrait de liquide spermatique, agissent à peu près d'une manière identique. Bataillon a obtenu le même résultat, c'est-à-dire le développement de l'ovule par parthénogenèse, en piquant les œufs de grenouille avec une aiguille très fine. Un des rôles du spermatozoïde paraît donc être, dans la fécondation naturelle, la perforation de l'ovule. Il est cependant évident que l'origine de la cellule mâle doit être appropriée à l'origine de l'ovule, et que de leur conjonction résulte pour l'embryon un ensemble de caractéristiques qui, pour les animaux supérieurs, dérivent, avec une prédominance variable, du père et de la mère tout à la fois.

Le problème longtemps obscur de la formation du cancer me paraît donc complètement élucidé.

Viendrait-on à démontrer que le microbe pathogène n'est pas le micrococcus néoformans et qu'il en existe un autre, seul spécifique, il n'en est pas moins certain que j'ai le premier donné l'explication scientifique de la production des tumeurs.

Dès que le micrococcus néoformans a pénétré dans une cellule quelconque, cette cellule vit désormais en symbiose avec lui et se multiplie plus ou moins vite. La multiplication modérée des cellules parasitées produit des tumeurs bénignes ; leur multiplication rapide et désordonnée produit des tumeurs malignes ; les tumeurs malignes peuvent aussi provenir de l'irritation accidentelle d'une tumeur primitivement bénigne. C'est ce qu'on observe dans beaucoup d'opérations, où l'ablation d'une petite tumeur, à évolution bénigne, produit des métastases à évolution maligne. Nous avons vu que presque toutes les cellules conjonctives et épithéliales, aussi bien les cellules simples que les cellules différenciées, comme les cellules glandulaires, les cellules rénales,

les cellules séminifères et les cellules de la névroglie, sont susceptibles de devenir les hôtes du parasite du cancer. La symbiose de la cellule et du parasite produit tantôt le lipome, le myxome, le sarcome, le myome, le fibromyome, le gliome, l'ostéosarcome, tantôt toutes les variétés des tumeurs épithéliales, tantôt des tumeurs mixtes, suivant l'espèce de cellules primitivement intéressées.

Ces différents points étant établis, j'ai cherché à démontrer l'action pathogène du micrococcus néoformans par des réactions spécifiques, telles que l'agglutination, la détermination de l'index phagocytaire et la fixation du complément, en présence du sérum des sujets sains et cancéreux et de l'extrait de micrococcus néoformans ; j'ai obtenu dans mon laboratoire des résultats démonstratifs.

Lorsque j'ai commencé à cultiver le micrococcus néoformans, — c'était en 1900, — j'ai cherché immédiatement à obtenir de mes cultures une toxine analogue à la tubercu-

line et à la malléine. Je suis arrivé à produire, au bout de six mois, dans des milieux appropriés, des toxines suffisamment actives pour tuer les petits animaux et le cheval à une dose de quelques centimètres cubes pour les premiers, de 100 à 150 centimètres cubes pour le dernier. J'ai étudié l'action de ces toxines en dilution appropriée, chez les cancéreux, et je me suis rendu compte que l'on pouvait provoquer chez eux des phénomènes analogues au phénomène de Koch, qui est le résultat de l'injection d'une faible dose de tuberculine aux tuberculeux. J'ai étudié également l'action des microbes tués par la chaleur ou par divers agents chimiques. Ce sont des toxines et des microbes morts, atténués par l'acide cacodylique, par l'acide méthylarsénique et par le chlorhydrate de quinine qui m'ont servi à faire, en février 1901, chez un malade atteint de cancer du testicule, plusieurs fois récidivé et considéré comme perdu, mes premiers essais de vaccination anticancéreuse. Ce malade vit toujours et n'a pré-

senté aucune récidive. Je donnerai dans quelques instants le résumé des résultats obtenus. En 1902, j'ai commencé à combiner les injections de toxines et de microbes morts avec mes premières solutions de colloïdes phagogènes. En 1904, j'ai fait des essais de sérothérapie animale avec le sérum de chevaux qui avaient reçu de nombreuses injections de toxines et de microbes morts. Plus tard, j'ai ajouté à mes premières injections des injections de toxines combinées à l'atoxyl à dose inoffensive (0,05 à 0,10 cent.). Les résultats de la vaccination anticancéreuse m'ont paru supérieurs à ceux de mes tentatives de sérothérapie animale. J'ai obtenu des succès inespérés dans des tumeurs profondes, notamment dans le cancer de l'estomac et dans un certain nombre de cas de généralisation, qui se sont trouvés momentanément enrayés. Les tumeurs qui résistaient le plus à la vaccination antinéoplasique étaient : 1° le sarcome mélanique en voie de généralisation ; 2° l'épithélioma pavimenteux lobulé, particulière-

ment les cancers de la langue et de la cavité buccale.

J'avais observé que le micrococcus néoformans est frappé de mort, dans les cultures, par la température de 50 à 52 degrés. Après avoir vérifié la présence constante de ce microbe dans l'épithélioma pavimenteux et les métastases ganglionnaires, j'ai recherché si la virulence de ces tumeurs ne pourrait pas être détruite en les soumettant dans toute leur épaisseur à cette température de 52°. J'ai fait mes premières expériences avec l'eau chaude, avec le marteau de Mayor et avec la vapeur surchauffée : il était impossible de faire pénétrer la chaleur au delà de 2 ou 3 millimètres. J'ai obtenu par l'action de la vapeur, en 1907, la destruction d'un cancer de la muqueuse bucco-pharyngée. C'est la même année que M. Pozzi préconisa, sous le nom de fulguration, les étincelles de hautefréquence, qu'il prétendait refroidir par un courant d'air ; M. Pozzi attribuait, sans avoir soumis cette assertion à l'exa-

men de physiciens compétents, l'action destructive de ces étincelles sur le cancer à des phénomènes mystérieux. La faillite des Rayons X et du Radium pour le traitement du *cancer confirmé* était depuis longtemps consacrée par des désastres sans nombre, et j'avais fait sur l'action de ces agents physiques les expériences les plus concluantes. Dès que j'ai commencé à étudier l'action des étincelles de hautefréquence, selon la technique recommandée par M. le professeur Pozzi, je me suis rendu compte que ces étincelles agissaient simplement par la chaleur, et qu'au-dessous de la zone carbonisée, qui était de 1/2 à 1 millimètre, les tissus cancéreux étaient détruits jusqu'à une profondeur de 2 ou 3 millimètres. Les tissus pathologiques de cette deuxième zone se trouvaient coagulés parce qu'ils avaient été soumis à une température supérieure à 65°.

Le courant employé me paraissant insuffisant pour produire une pénétration thermique profonde, j'ai vérifié son intensité avec un ampéremètre thermique : elle était

au maximum de 0,3 dixièmes d'ampères. J'ai cherché immédiatement d'autres dispositifs et j'ai étudié diverses modalités des courants de hautefréquence, susceptibles de donner une intensité de plusieurs ampères. Mes premiers essais furent concluants. Les étincelles courtes et puissantes que j'ai employées en août 1907, sous le nom de voltaïsation bipolaire, étaient produites par des courants de hautefréquence et de *basse* tension, et coagulaient en quelques instants les tissus cancéreux jusqu'à une profondeur de 15 à 20 millimètres. Au-dessous de la zone carbonisée, qui présentait 2 ou 3 millimètres d'épaisseur, se trouvait la seconde zone, beaucoup plus épaisse, blanchâtre, et dure comme du blanc d'œuf coagulé. J'ai étudié comparativement sur les tumeurs l'action de la vapeur surchauffée, de l'air surchauffé, de la fulguration (étincelles de haute fréquence et de haute tension unipolaires), et l'action des courtes étincelles de hautefréquence et de basse tension, en circuit fermé. J'ai fait de nombreuses préparations microscopiques et

j'ai constaté que, dans la zone coagulée, les cellules cancéreuses épithéliales étaient détruites à une profondeur plus grande que le stroma fibreux qui les entoure. Ayant reçu à l'improviste, le 9 novembre 1907, la visite du professeur Czerny, d'Heidelberg, que le professeur Pozzi avait convoqué pour lui démontrer la fulguration, je lui ai exposé rapidement ma technique et je l'ai prié d'examiner mes coupes microscopiques, en lui faisant constater la destruction des cellules épithéliales dans toute la profondeur de la zone coagulée, à 15 ou 20 millimètres au-dessous de la surface carbonisée. J'ai insisté sur cette particularité, et je lui ai fait remarquer que la couche superficielle, carbonisée par les étincelles, était sans importance, mais que l'action du courant de grande intensité que j'employais était beaucoup plus profonde et ne s'expliquait que par la pénétration de la chaleur. Il m'a été impossible, tellement le professeur Czerny était pressé, de lui démontrer que j'obtenais le même résultat, la coagula-

tion profonde des tissus cancéreux, en maintenant l'électrode à 1 centimètre de distance, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'étincelles courtes et chaudes, ou bien en plaçant cette électrode au contact des tissus.

J'avais observé pour la première fois la coagulation des tissus sans l'intermédiaire des étincelles dans une intervention pour un épithélioma bourgeonnant du col de l'utérus. L'électrode, introduite dans la cavité cervicale de l'utérus, avait provoqué un tel dégagement de chaleur que toute la tumeur avait blanchi en quelques instants, sans se carboniser, — il n'y avait pas eu d'étincelles, — et la muqueuse vaginale fut légèrement brûlée par la vapeur qui se dégageait de ce foyer thermique. Je tiens à signaler tous ces détails en réponse à divers articles du professeur Czerny. Le professeur Czerny a écrit que, le 9 novembre 1907, je ne lui ai pas montré autre chose que la fulguration et qu'il n'a pas observé chez moi le phénomène d'électrocoagulation. Comme le professeur Czerny reconnaît avoir examiné mes coupes mi-

croscopiques, je conclus simplement qu'il a perdu un temps précieux chez le professeur Pozzi, lequel aurait été victime d'un audacieux mystificateur, également incompétent en médecine et en physique. De mon côté, dans le laps de temps trop court que m'a accordé le professeur Czerny, il ne m'a pas été possible de lui démontrer suffisamment les caractéristiques de ma méthode personnelle, qui étaient tout à fait différentes de la fulguration. Aujourd'hui l'effet des divers traitements locaux du cancer est bien connu : leur action se réduit à l'action des vibrations calorifiques ou de vibrations très analogues (rayons X et radium). L'insuffisance des rayons X et du Radium d'une part, de l'eau chaude, de la vapeur sous pression et de l'air surchauffé d'autre part, tiennent à l'impossibilité où se trouvent ces agents physiques d'agir à une profondeur suffisante. J'ai le premier démontré que les cellules cancéreuses perdent leur virulence entre 55 et 58°, tandis que les cellules saines ne sont détruites qu'au-dessus de 60°. J'ai

déterminé par ces expériences comment il convenait de détruire les tissus cancéreux accessibles.

Le radium et les rayons X ont sur les autres agents physiques l'avantage d'exercer à une petite profondeur, en raison de la moindre résistance des cellules pathologiques, une action élective sur les cellules cancéreuses. Mais cette action est bien imparfaite ; presque toujours, après une cicatrisation superficielle, le cancer se développe dans la profondeur et tue le malade par généralisation. Ces procédés devront donc être abandonnés pour une méthode de l'électrocoagulation thermique, qui permet seule de détruire, lorsqu'ils n'atteignent pas les troncs vasculaires et nerveux, des cancers étendus et térébrants en une seule séance, et dans toute leur profondeur..

Nous verrons dans un instant que, dans les grandes plaies opératoires et au voisinage des gros faisceaux vasculo-nerveux, on obtient le même résultat par le bain thermo-électrique.

Traitement du Cancer.

La variabilité de l'évolution du cancer comporte des indications spéciales pour chaque cas particulier.

1° *Traitement général.*

Le cancer a été considéré depuis longtemps comme une maladie générale. J'ai démontré que l'infection cancéreuse débute presque toujours par une petite lésion locale. Cela est très évident dans la plupart des cas d'épithélioma cutané et de cancer de la langue. Mais le moment où les cellules cancéreuses commencent à se disséminer est très variable. On voit de très petits épithéliomas de la lèvre s'accompagner de grosses adénopathies. Dans d'autres cas, on observe l'évolution simultanée de plusieurs tumeurs, épithéliomas multiples de la peau du visage, de la muqueuse buccale ou pharyngée. L'épithélioma s'inocule parfois

de la base de la langue à la muqueuse pharyngée, par contact direct. Dans le sarcome mélanique, les métastases paraissent provenir presque toujours d'un foyer primitif. Il n'en est pas moins vrai que la production, à un certain intervalle, de plusieurs tumeurs de type histologique différent, et développées dans des organes différents, chez un même sujet, démontre la possibilité de l'infection générale de l'organisme par le microbe pathogène. Il est probable qu'il en est pour le cancer comme pour d'autres infections microbiennes, particulièrement pour les infections par le staphylocoque doré et le bacille tuberculeux; l'organisme tout entier, aussi bien à la surface de la peau et des muqueuses que dans les conduits glandulaires et les plasmas, peut être pendant plusieurs mois ou plusieurs années, le siège d'un microbisme latent. Le cancer se développe, comme l'ostéomyélite et la tuberculose épiphysaire, sous l'influence d'une cause occasionnelle, du traumatisme, — c'est ce que l'on observe dans le développement du can-

cer du sein, du cancer du testicule, du sarcome musculaire et de l'ostéo-sarcome, — soit sous l'influence d'une inflammation favorisante, comme le cancer des voies biliaires et de la langue, compliquant la cholécystite calculeuse ou la syphilis.

Nous arrivons ainsi à cette conclusion : il est impossible d'affirmer, en présence d'une lésion cancéreuse locale, qu'il n'existe pas en même temps une infection générale, soit antérieure, soit secondaire au développement de la lésion locale.

Le premier malade sur lequel j'ai tenté la vaccination anticancéreuse avec les cultures du micrococcus néoformans était un homme de 37 ans, atteint en six mois de plusieurs récidives du cancer du testicule. La tumeur envahissait le pli de l'aine, présentait le volume de la tête et pénétrait dans le canal inguinal. J'opérai ce malade sur sa demande expresse : trois semaines après, j'étais obligé d'extirper une récidive du volume d'un petit œuf. Ce malade reçut environ 25 injections de 10 centimètres cubes de

mon premier vaccin, qui était un mélange de toxines et de cellules microbiennes tuées par la chaleur. Ce malade était considéré comme irrémédiablement perdu en décembre 1900, puisque les récidives s'étaient produites moins de quatre semaines après chaque opération; il se trouvait en parfait état en octobre 1901. C'est à ce moment que j'ai commencé à employer la même méthode chez un certain nombre de malades atteints de cancers inopérables. Ces expériences étaient ingrates, puisqu'il s'agissait de très mauvais cas. A partir de 1902, j'ai combiné aux injections de toxines et de cellules mortes de micrococcus néoformans des injections de mes premières solutions de colloïdes phagogènes, dont j'étudiais l'action stimulatrice sur la phagocytose en général. J'ai continué à obtenir des résultats très encourageants, et j'ai observé chez un certain nombre de malades, dont l'état était désespéré, un arrêt, puis une régression des lésions cancéreuses. Dans le cancer en cuirasse, par exemple, les rougeurs pâlissent,

les nodosités cutanées s'affaissent et prennent en quelques semaines une teinte jaune clair ou feuille morte. Chez plusieurs malades, les tissus indurés se sont assouplis, et les téguments sont revenus presque à l'état normal. Un certain nombre de ces malades étaient assez âgés et ont succombé à des affections intercurrentes ; d'autres ont interrompu le traitement malgré mes conseils, parce qu'ils se trouvaient bien. Chez plusieurs d'entre eux, j'ai pu juguler, par une reprise du traitement, une ou deux rechutes graves, mais l'infection avait fait chaque fois des progrès qui rendaient mon intervention plus difficile. En 1904, j'ai essayé de préparer chez le cheval un sérum anticancéreux, que je voulais employer pour le début du traitement, dans les cas très graves. Ce sérum animal ne m'a pas donné de résultats précis. J'ai donc persévéré dans la méthode de la vaccination, sans m'écarter sensiblement de mon premier vaccin. J'ai simplement modifié la virulence des cultures et les procédés d'atténuation, puis

les doses et les intervalles des injections.

En 1904, le professeur Wright, de Londres, vint me demander des cultures pures de micrococcus néoformans; il voulait essayer dans le cancer la méthode de vaccination qu'il expérimentait contre le bacille typhique, le staphylocoque doré, le bacille tuberculeux, et d'autres microbes. Le professeur Wright a obtenu dans le cancer un certain nombre de résultats intéressants. Je crois mon procédé de vaccination anticancéreuse très supérieur à celui de Wright, qui n'emploie que des cellules microbiennes en émulsion dans l'eau salée et tuées par la chaleur.

Je citerai quelques observations concluantes : 1° Le premier cas de tous, celui de ce cancer du testicule qui récidivait moins de quatre semaines après chaque opération, traité en février 1901 et qui est resté sans récidive.

2° Une série de cas de cancers de l'estomac pour la plupart opérés de gastroentérotomie avec examen des ganglions, chez lesquels la tumeur s'est presque com-

plètement résorbée. Chez l'un de ces malades, le traitement par les injections seules détermina la fermeture d'une fistule gastrique ; chez un autre, traité en 1905, la vaccination anti néoplasique fit disparaître un ictère de trois mois, dont l'origine cancéreuse était indiscutable. Chez un homme de 64 ans, diabétique depuis dix ans et qui avait maigri de 17 kilos en quatre mois, le vaccin fit disparaître une tumeur épigastrique considérable. Chez d'autres malades, la vaccination suffit pour faire disparaître des signes de sténose pylorique. Dans un certain nombre de cas, le traitement a été institué chez des malades qui présentaient tous les signes du cancer de l'estomac au début : troubles gastriques graves, amaigrissement, perte des forces, teint jaune paille, et, chez presque tous, induration gastrique appréciable. Les injections de vaccin ont déterminé en six à huit semaines le retour à la santé.

Un certain nombre de tumeurs du sein, au début, ont complètement disparu sous

la seule action du vaccin. Le cas le plus remarquable de tous et qui démontre d'une manière irréfutable l'efficacité de la vaccination anti-cancéreuse par ma méthode est celui d'une femme de 47 ans, traitée en janvier 1907; elle était atteinte à ce moment de cancer atrophique des deux seins avec généralisation cutanée en cuirasse, adénopathie axillaire bilatérale, cancer de l'épiploon et de l'estomac, ascite considérable et vomissements incoercibles; le début remontait à 1904. Cette malade ne supportait plus qu'un quart de litre de kéfir glacé par vingt-quatre heures. Je ne consentis à la traiter que sur les instances de son mari. Au bout de cinq semaines, cette femme, qui n'avait pas quitté le lit depuis quatre mois, s'alimentait d'une manière satisfaisante et commençait à se lever. Les deux tumeurs mammaires s'étaient considérablement réduites et toute l'étendue du cancer en cuirasse avait repris, en même temps qu'une certaine souplesse, une teinte presque normale. L'ascite était considérable; je fis une

laparotomie le 13 mars 1907, afin de juger s'il existait des masses cancéreuses extirpables. Je constatai un cancer de l'estomac, de l'épiploon et de la totalité du péritoine pariétal et viscéral ; le foie était indemne. L'examen histologique a démontré la dégénérescence cancéreuse de tout le péritoine pariétal. Cette femme, à laquelle on faisait une ponction tous les deux mois, était arrivée à vaquer à ses occupations. Elle succomba subitement en août 1910. Cette survie extraordinaire suffirait à démontrer à elle seule qu'il est possible d'obtenir, avec les cultures du micrococcus néoformans, une immunité anti-cancéreuse indiscutable.

Il est probable que ma méthode actuelle pourra être améliorée. Telle que je l'emploie actuellement, elle permet déjà d'enrayer l'évolution de beaucoup de cancers profonds, et de prolonger d'un certain nombre d'années la vie de malades voués à une mort imminente.

L'application de la vaccination anti-cancéreuse est assez délicate. Beaucoup de

médecins ne songent à l'employer que chez des malades presque moribonds. C'est là une bien mauvaise méthode pour apprendre à combattre une maladie aussi grave et aussi rebelle que le cancer. Il est à espérer que la majorité des médecins prendront à cœur de faire le diagnostic précoce du cancer et d'employer ma méthode de vaccination dès les premiers symptômes. Cela est surtout facile dans beaucoup de cas de cancers de l'estomac au début, où les troubles digestifs et l'amaigrissement permettent de reconnaître très tôt la nature de la maladie.

Le traitement général du cancer par la vaccination anti-néoplasique doit être pratiqué :

1° Chez tous les malades en imminence de cancer ;

2° Dans tous les cas où l'on constate déjà une lésion suspecte, superficielle ou profonde, si petite qu'elle soit.

Je résumerai à la fin de cette leçon les observations des malades qui ont été présentés le 6 octobre dernier à MM. les membres du Congrès de Chirurgie.

Traitemenl local.

Les lésions cancéreuses superficielles et accessibles doivent être combattues, aussitôt qu'elles sont reconnues, par divers moyens physiques, particulièrement par l'électrocoagulation et le bain thermo-électrique, qui détruisent à une certaine profondeur, en les soumettant à une température supérieure à 55 ou 58°, la virulence des cellules pathologiques. Comme il est impossible, quelque petite que soit l'étendue de la lésion locale, de savoir si l'organisme n'est pas déjà infecté soit par le microbe du cancer seul, soit par des cellules cancéreuses, c'est-à-dire parasitées et vivant en symbiose avec le microbe pathogène, la vaccination antinéoplasique sera dirigée contre cette infection intangible.

Le traitement local du cancer superficiel remonte aux temps les plus reculés. Ce traitement a consisté d'abord dans l'emploi des caustiques. Le fer rouge ne réussit que

dans les très petits épithéliomas superficiels, qui ne sont pas des véritables cancers, et il en est de même des caustiques chimiques, qui donnent des désastres dans tous les cas de cancer confirmé. Aussi les caustiques ne furent-ils plus employés, depuis la découverte de l'antisepsie, que par les seuls charlatans, qui abusaient de la crédulité publique en présentant des cas de guérison basés sur des erreurs de diagnostic.

Le seul traitement local du cancer généralement admis par tous les médecins actuels est le traitement chirurgical. Opérez le plus tôt possible, affirment-ils, suivez une antisepsie rigoureuse et vous extirperez avec succès, non seulement les tumeurs superficielles, mais aussi les cancers de l'utérus, de l'intestin, de l'estomac, du rein, etc. C'est ainsi que la plupart des chirurgiens se sont laissés illusionner par les résultats immédiats des opérations, négligeant volontairement d'en rechercher les résultats ultérieurs.

J'ai vu faire et j'ai fait moi-même, depuis

plus de trente ans, des milliers d'opérations pour cancer; j'ai analysé avec soin tous les résultats de ces opérations. Il est indiscutable que, si l'on excepte les opérations palliatives pour sténose de l'intestin ou du pylore, qui parent à des accidents aigus et permettent au malade de succomber à l'évolution naturelle du cancer, l'ablation de la plupart des tumeurs, notamment des tumeurs du sein, précipite la mort des malades. Il nous suffira de citer une seule de ces observations, entre cent : une jeune femme présente, à la suite d'un traumatisme, une petite tumeur mammaire très mobile, distante du mamelon, et du volume d'un œuf de poule. On ne perçoit pas de ganglions axillaires. Un chirurgien fait l'ablation totale du sein, le curage de l'aisselle et il enlève partiellement les pectoraux. L'examen microscopique démontre qu'il s'agissait d'un adénome polykystique en voie de transformation cancéreuse. Six ou huit semaines après, cette malade vient me consulter; elle était atteinte de noyaux cancéreux dis-

séminés dans tout le champ opératoire. Un certain nombre de ces malheureuses présentent, quelques mois après une opération malencontreuse, des plaques de cancer en cuirasse, des ganglions sus-claviculaires et commencent à se cachectiser. J'ai souvent observé la production des premiers noyaux cancéreux à l'orifice cutané des drains axillaires. Ces observations, malheureusement trop nombreuses, sont démonstratives. Il existe, même dans les cas de tumeur localisée, des cellules cancéreuses aberrantes qui infectent le champ opératoire. Ces cellules parasitées ne sont attaquées ni par les microphages, ni par les macrophages, et une seule d'entre elles suffit pour produire une métastase. J'ai déjà signalé la propriété que possèdent les cellules cancéreuses de se déplacer par leurs propres moyens dans des espaces lymphatiques, comme les cellules amiboïdes. C'est ainsi qu'en quelques jours, l'infection cancéreuse peut se propager dans des proportions considérables. Ces particularités son

aujourd'hui bien connues et c'est pour cette raison que presque tous les chirurgiens ont cherché à prévenir la récidive dans la plaie opératoire par des procédés divers, par exemple, par l'exposition directe aux rayons X, avant la suture de la peau, pendant cinq ou dix minutes. Ces tentatives n'ont été suivies d'aucun résultat pratique. Je ne citerai même pas les autres procédés qui ont été préconisés, aucun d'eux ne méritant la moindre attention.

Ces tentatives de traitement des plaies opératoires par les rayons X étaient d'ailleurs basées sur une première erreur, la croyance que les rayons X guérissaient les cancers superficiels. A côté des rayons X, on a préconisé les sels de radium. J'ai étudié l'action de tous les agents physiques. J'ai constaté que les rayons X et le radium exerçaient une action destructive sur les cellules cancéreuses ; mais cette action élective, qui est loin d'être constante, ne s'exerce qu'à quelques millimètres de profondeur et elle tient, non pas à une action spéciale

de ces agents, mais à la moindre résistance des cellules cancéreuses. J'ai constaté, pour le radium, que l'action sur les cellules pathologiques pouvait être évaluée assez exactement d'après le nombre de calories dégagées par le sel radio actif, en diminuant le chiffre donné par la formule de 50 à 60 p. 100, pour compenser la perte de la chaleur qui diffuse dans les tissus. L'inconvénient de ces agents physiques est qu'ils agissent aussi aveuglément que le fer rouge ou les caustiques chimiques. La question des rayons X est résolue depuis longtemps; ils ne sauraient être considérés comme doués d'aucune action réelle contre les lésions cancéreuses d'une certaine profondeur. Quant aux épithéliomas superficiels, on peut les détruire par beaucoup de procédés différents et particulièrement par les caustiques chimiques, par la vapeur surchauffée et par l'air surchauffé. Le radium a une action beaucoup plus profonde, particulièrement lorsqu'on emploie des quantités considérables. J'ai pu, grâce à l'obligeance

du Dr Dominici et de la Société du Radium, étudier l'effet de 0gr,70 à 0gr,80 de sels de radium sur un sarcome du cou très étendu, envahissant la gaine des vaisseaux; les tubes de radium ont été introduits dans la profondeur de la tumeur; chez un autre malade, atteint de métastases d'un cancer du testicule dans la région rénale et pancréatique, les tubes de radium furent introduits au centre de la tumeur principale : le sarcome se modifia à peine; le carcinome abdominal diminua d'abord de volume, puis se généralisa; ces deux malades succombèrent, l'un à la destruction du pneumogastrique, l'autre à l'ulcération d'un des gros vaisseaux de la région pancréatique. Les prélèvements histologiques démontrèrent que l'action du radium était aveugle et irrégulière et que si, par exception, on pouvait obtenir un résultat thérapeutique durable, ce ne pouvait être que par la coïncidence de circonstances exceptionnelles : tumeur très limitée et destruction totale de cette tumeur. Les cellules cancéreuses qui se trouvent à 2 millimètres

seulement des cellules détruites conservent, en effet, toute leur virulence. La question du traitement des tumeurs cancéreuses profondes par le radium est donc jugée : il est impossible d'en atteindre les limites sans provoquer des lésions irrémédiables et des hémorrhagies foudroyantes. L'action du radium sur les vaisseaux est d'autant plus dangereuse qu'il en détruit les parois sans provoquer la formation d'un caillot obturateur.

La thérapeutique locale du cancer doit être actuellement régie par cette constatation, faite dans mon laboratoire en 1907, que la virulence des cellules cancéreuses est détruite par la température de 55 à 58°, et que le micrococcus néoformans, à son tour, est tué en quelques instants dans les tubes de culture au-dessus de 50°. Il est donc possible de détruire la virulence des cellules cancéreuses en les soumettant à une température de 58° centigrades, qui ne détruit pas les cellules saines : celles-ci résistent en général jusqu'aux environs de 60 degrés. Il y

a cependant quelques variations dans ces chiffres, suivant la nature et la vascularisation des tissus soumis à l'action de la chaleur. La difficulté était de faire pénétrer la chaleur dans les tissus ; le fer rouge coupe, en carbonisant à peine la surface de section : une artère vient-elle à saigner, il faut agir avec un cautère au rouge sombre, et son action est souvent insuffisante. L'eau chaude et la vapeur surchauffée sous pression n'agissent que très superficiellement. L'air surchauffé à 600 degrés carbonise très vite la surface des tissus ; si l'on prolonge l'action, on constate, au-dessous de la zone carbonisée, qui présente 2 ou 3 millimètres d'épaisseur, une zone coagulée comme du blanc d'œuf bouilli et d'une épaisseur de 3 à 4 millimètres. Il est facile de constater que cette coagulation se produit dans toute la zone soumise à une température supérieure à 65 degrés. Lorsque j'ai étudié les étincelles de haute fréquence d'après la technique recommandée par le Pr Pozzi, j'ai constaté que leur action en profondeur est sensible-

ment identique à celle de l'air surchauffé, avec cette différence que l'air surchauffé agit beaucoup plus vite et sur une surface plus considérable en un temps déterminé. Sans insister davantage sur l'absurdité de cette prétention du promoteur de la fulguration, de refroidir les étincelles électriques, il est facile de constater, par une expérience de quelques minutes, que cette méthode est insuffisante, parce que les étincelles de haute fréquence et de haute tension ne dégagent pas assez de chaleur. Il m'a suffi de placer dans le circuit un ampéremètre thermique et de comparer aux chiffres de cet ampéremètre la profondeur de la zone de coagulation pour formuler le problème : le courant alternatif n'occasionnant aucune lésion par électrolyse, il s'agissait de produire une quantité de chaleur suffisante et de faire pénétrer l'échauffement à une profondeur de plusieurs centimètres. Pour augmenter la quantité de chaleur, il fallait augmenter l'intensité du courant et diminuer sa tension. Pour faire pénétrer la chaleur à une grande

profondeur, il était nécessaire d'augmenter le nombre des fréquences, c'est-à-dire de diminuer les longueurs d'onde, ce qui donne des vibrations plus pénétrantes, avec un minimum de contractions musculaires.

Après avoir obtenu les premiers résultats en groupant en court-circuit la borne moyenne et la borne terminale du résonnateur de Oudin, et en plaçant le malade nu sur un lit métallique en rapport avec le pôle inférieur du résonnateur, j'ai prié les ingénieurs de la maison Gaiffe de me construire un transformateur et un éclateur spéciaux, capables de me donner une intensité supérieure à 10 ampères.

J'ai signalé plus haut que j'ai découvert le phénomène de l'électro-coagulation d'une manière toute fortuite en 1907, dans mes premières expériences sur l'action des étincelles de haute fréquence et de basse tension bipolaires, c'est-à-dire en circuit fermé. Pour les tumeurs superficielles, j'employais de courtes étincelles de 5 ou 6 millimètres; j'avais remarqué que la zone de carbonisa-

tion n'excédait guère quelques millimètres et que la zone de coagulation sous-jacente atteignait 15 à 20 millimètres. Étudiant l'action des mêmes courants sur le cancer de l'utérus, j'ai observé que l'électrode, introduite dans le col cancéreux, ne donnait plus d'étincelles, et que le courant électrique coagulait les tissus pathologiques, en portant à l'ébullition la sérosité qui s'en écoulait. Je me suis immédiatement rendu compte qu'on pouvait agir soit par contact direct, sans étincelles, soit à une distance de quelques millimètres, par l'intermédiaire des étincelles. L'action des étincelles est beaucoup plus brutale que celle du contact direct.

Il m'a été possible d'étudier d'après ces données une technique applicable aux cas les plus variés. Je puis détruire avec le même appareil, suivant l'intensité que j'emploie, et sans risquer de dépasser l'effet utile, un petit épithélioma de la paupière de 3 millimètres de diamètre, ou bien une tumeur cancéreuse du volume du poing.

Les premiers résultats remontent à plus

de trois ans et sont confirmés par des guérisons indiscutables.

Je puis affirmer actuellement que l'électro-coagulation est le seul traitement local rationnel des lésions cancéreuses superficielles et accessibles. Ces cancers sont détruits en une seule séance, à la seule condition de les porter dans toute leur étendue à la température de 55 à 58 degrés centigrades. Je ne puis pas insister ici sur la technique de l'électro-coagulation, qu'il est préférable de démontrer par la manipulation des appareils.

L'électro-coagulation provoque l'élimination d'une certaine épaisseur de tissus intéreant la zone coagulée; mais il y a peu d'hémorrhagies secondaires, parce que le sang se coagule au delà de cette zone et que l'élimination se fait au bout de quinze à vingt jours. Il faut cependant se tenir prêt à parer à toute hémorrhagie secondaire. Cet accident serait particulièrement à craindre pour les gros vaisseaux. L'action de ces courants de grande intensité, particulièrement des étin-

celles, est destructive pour les gros troncs nerveux : une seule étincelle, le courant possédant plus de trois ampères d'intensité, détruit le nerf pneumogastrique. Le desideratum restait donc le traitement des adénopathies cancéreuses du cou adhérentes à la gaine des vaisseaux, et dont l'extirpation complète est souvent impossible.

J'ai imaginé pour ces cas une technique nouvelle, le bain thermo-électrique : la masse des ganglions cancéreux étant partiellement extirpée et partiellement curetée, les lèvres de la plaie sont soulevées avec plusieurs anses de fil de soie, de manière à former un orifice horizontal ; la cavité est remplie d'eau salée stérilisée, à 55 degrés centigrades, le lit métallique est relié au solénoïde, et l'électrode active est placée dans l'intérieur du liquide. Le courant est ainsi transmis très régulièrement à toute la surface du champ opératoire, qu'il est facile de porter, jusqu'à une certaine profondeur, à la température de 58 degrés. Cette température est impuissante à détruire les gros troncs vasculo-nerveux.

L'opération sera répétée au bout de trois ou quatre semaines, si l'action de la chaleur est restée insuffisante en certains points. Cette technique demande un doigté très délicat; elle donne, lorsqu'on sait l'employer, des résultats remarquables, en des régions où la plupart des lésions cancéreuses étaient jusqu'alors inaccessibles au chirurgien. Lorsque la plaie est très étendue, il faut employer une intensité supérieure et dépasser 15 ampères. Il est nécessaire, pour pouvoir se servir de ces grandes intensités, de s'accoutumer progressivement à cette technique, en traitant d'abord des cancers de moyenne étendue.

Intervention chirurgicale.

L'électro-coagulation et le bain thermo-électrique sont de véritables interventions chirurgicales. Elles doivent être pratiquées par des chirurgiens de profession, car leur application exige souvent la découverte de ganglions cancéreux adhérents, dans des

régions dont l'abord exige une connaissance approfondie de l'anatomie.

Pour la moitié antérieure de la langue et pour l'amygdale, l'électro-coagulation se fait par les voies naturelles; si la lésion siège à la base de la langue ou dans la partie inférieure du pharynx, il est nécessaire de pratiquer une pharyngotomie latérale. Pour le larynx, on fait la thyrotomie. Le bistouri cesse d'être l'agent thérapeutique; il n'est plus qu'un adjuvant, et sert à ouvrir une voie d'accès, par laquelle le chirurgien, après avoir mis à découvert la lésion cancéreuse, pourra la soumettre à l'électro-coagulation.

Dans certains cas, le rôle du bistouri est plus complet; par exemple, dans les cas de tumeurs du sein. J'ai remarqué, en effet, que la chaleur se propage très mal dans le tissu graisseux. Voici la technique la meilleure pour la destruction des tumeurs du sein : la tumeur est extirpée au bistouri, à 5 ou 6 millimètres seulement de ses limites; j'extrais ensuite les ganglions axillaires. La plaie est alors traitée, suivant la technique décrite

plus haut, par le bain thermo-électrique à 58 degrés centigrades. Le chirurgien est ainsi certain de prévenir toute réinoculation cancéreuse dans le champ opératoire. La plaie doit être tamponnée avec de la gaze aseptique. On suture la peau par quelques points très espacés et l'on enlève les premières compresses au bout de quelques jours. La cicatrisation se fait par seconde intention. La guérison de la lésion locale est définitive si l'action de la chaleur a été suffisante.

Le bain thermo-électrique et l'électro-coagulation se font, dans le vagin, avec des spéculums de bois. Pour les cancers du rectum remontant à une certaine hauteur, il est bon de faire la rectotomie linéaire, afin de s'assurer de la destruction complète du néoplasme. La rectotomie permettra aussi d'éviter un rétrécissement cicatriciel.

Je ne puis pas insister sur toutes les autres indications de l'électro-coagulation et du bain thermo-électrique, qui s'appliquent à la cure de beaucoup d'autres lésions infectieuses :

anthrax à marche envahissante, lésions tuberculeuses et actinomycosiques rebelles, gangrène diabétique ou sénile, etc. Pour agir sur les surfaces étendues et dans certaines plaies anfractueuses, tout en étant sûr de ne pas dépasser la température de 58°, j'ai fait construire des électrodes de dimensions variées, qui distribuent le courant électrique par l'intermédiaire d'un courant d'eau salée, à 58°. Ces électrodes peuvent être recouverts d'une compresse de gaze stérilisée, constamment irriguée. Cet artifice m'a permis de généraliser ma méthode à des lésions en surface où l'action des courants intensifs exposerait à une destruction trop considérable des tissus.

Toute cette nouvelle technique pour la destruction des cancers accessibles, qui est basée sur l'action de la chaleur pénétrante à une température inférieure à celle qui produit la brûlure au premier degré (60° centigrades), réalise une transformation complète de la technique chirurgicale : le bistouri, comme je l'ai indiqué plus haut,

n'est plus qu'un instrument accessoire, destiné à préparer l'acte principal de l'opération, la destruction des tissus pathologiques par la chaleur.

Le rôle du bistouri demeure toutefois ce qu'il était jusqu'ici dans la plupart des interventions péritonéales, particulièrement dans les anastomoses intestinales, qui sont indispensables lorsqu'il existe une sténose.

Le traitement général ne doit être omis dans aucun cas : nulle opération pour cancer, que ce soit une opération radicale ou palliative, ne doit être tentée sans que le malade ait été soumis régulièrement à la vaccination anti néoplasique.

L'observation de ces règles aboutira à la guérison de beaucoup de cancers profonds et à celle de tous les cancers superficiels, à la seule condition de les reconnaître et de les traiter assez à temps.

Résultats éloignés de la vaccination antinéoplasique et de l'électro coagulation.

Présentation de malades, le 6 octobre 1910, par M. Doyen, à MM. les Membres du Congrès de Chirurgie.

J'ai présenté, comme je le fais tous les ans, à MM. les membres du Congrès de Chirurgie, un certain nombre de malades atteints d'affections cancéreuses et traités par ma méthode. Ces messieurs ont retrouvé parmi ces malades un certain nombre des cas qu'ils avaient suivis depuis plusieurs années, et dont la survie démontre la valeur de mon procédé de vaccination anticancéreuse.

J'ai exposé à MM. les membres du Congrès de Chirurgie que la vaccination antinéoplasique, très efficace dans certains cancers profonds, s'est toujours montrée moins

active dans les cancers superficiels, particulièrement dans l'épithélioma pavimenteux lobulé de la peau et dans l'épithélioma tubulé du col de l'utérus ; et je leur ai fait la démonstration de l'électro-coagulation thermique, y compris le bain thermo-électrique. Voici les observations de ces malades :

I. — CAS TRAITÉS PAR LA VACCINATION ANTINÉOPLASIQUE

Obs. n° 1. — CANCER DU TESTICULE. — *Traitement le 20 février 1901. (Obs. 71 du vol. Le Cancer, 1909, p. 363; n° 59 du vol. Étiologie et Traitement du Cancer, 1904; n° 23 du rapport de la Société de Chirurgie, 1905.)*

M. B..., alors âgé de 37 ans, a subi, du 1er mai au 15 juillet 1900, trois interventions successives pour cancer du testicule. A la fin de décembre, nouvelle récidive du volume de la tête, envahissant le canal inguinal et pénétrant dans la profondeur. Le cas paraît sans espoir. Opération le 2 janvier 1901, sur les instances du docteur Tapret.

La plaie était énorme ; elle put être cependant comblée par un glissement cutané.

Le 18 février, ablation d'un noyau de récidive, de

la grosseur d'une noix, dans la cicatrice. Vaccination antinéoplasique à partir du 20 février. Injections de toxines et de cultures de micrococcus néoformans, tuées par la chaleur. Cicatrisation. Pas de récidive.

Ce cas est d'un intérêt très particulier : M. B... est le premier malade traité par ma méthode. Il était considéré comme perdu à brève échéance en décembre 1900, car il avait présenté 5 récidives subintrantes de cancer testiculaire. Il est en excellent état et peut être considéré comme guéri.

Ce cas remonte à près de dix ans.

Obs. n° 1 bis. — Cancer de l'estomac. — *Traitement le 27 juin 1902.* (*Obs. n° 1 du vol. Le Cancer, 1909, p. 249; n° 62 du vol. de 1904.*)

Ce malade était depuis longtemps considéré comme guéri d'un cancer de l'estomac adhérant au foie, devenu fistuleux en 1902, et qui s'était compliqué d'un cancer en cuirasse de la paroi abdominale. Il a succombé il y a quelques mois à une lésion cardiaque très ancienne, pour laquelle il recevait des soins incessants. La mort de ce malade étant due à une affection autre que le cancer, son observation demeure au nombre des plus démonstratives.

Obs. n° 2. — LYMPHOSARCOME DE L'AMYGDALE. — *Traitement le 10 decembre 1902. Obs. n° 74 du vol. de 1909, p. 365; n° 55 du vol. de 1904.*

Mme G..., alors âgée de 48 ans, a été opérée en 1902 d'un lymphosarcome de l'amygdale gauche commençant à envahir les piliers du voile du palais et compliqué d'une adénopathie carotidienne volumineuse.

Opération par la voie rétro-maxillaire. Presque aussitôt l'opération, la région devint indurée, œdémateuse, et présenta l'aspect d'une récidive rapide.

Traitement antinéoplasique. L'induration disparut en quelques jours.

L'examen histologique démontra qu'il s'agissait d'un lymphosarcome malin à petites cellules, ayant envahi les ganglions.

Pas de récidive.

Obs. n° 3. — CANCER DE L'UTÉRUS. — *Traitement le 26 février 1903. (Obs. n° 30 du vol. de 1909, p. 300; n° 67 du vol. de 1904.)*

Mme L..., 38 ans, a été opérée le 20 janvier 1903 d'amputation sus-vaginale du col pour épithélioma.

Le 20 février, la cicatrisation s'était arrêtée et il existait un empâtement péri-utérin suspect.

Ablation vaginale de l'utérus le 26 février 1903. Vaccination antinéoplasique. Pas de récidive.

Obs. n° 4. — CANCER DE L'ESTOMAC. — *Traitement le 22 septembre 1903. (Obs. n° 2 du vol. de 1909, p. 252; n° 72 du vol. de 1904).*

Mme B..., actuellement âgée de 51 ans, est arrivée à la clinique en septembre 1903 pour sténose cancéreuse du pylore. Elle m'était adressée par le docteur Piédecocq. La tumeur, du volume d'une orange, était assez mobile. L'opération eut lieu le 22 septembre 1903. Le cancer, localisé au pylore, fut extirpé avec les ganglions voisins, par mon procédé habituel : fermeture de l'estomac et du duodénum en cordon de bourse et gastro-entérostomie postérieure. Il avait été impossible d'extirper les ganglions profonds. Le traitement antinéoplasique fut immédiatement institué.

La malade quitta la clinique le 16 octobre 1903, vingt-deux jours après l'opération. Elle était encore très faible et rentra chez elle, où elle demeura sous la surveillance du docteur Piédecoq. L'état général s'améliora rapidement. Je la revis le 15 janvier 1904. Elle se trouvait aussi bien que possible et s'alimentait bien.

Le traitement antinéoplasique a été continué, avec plusieurs périodes de repos. Actuellement, cette malade présente toutes les apparences de la santé. Il n'y a aucune trace d'induration au-dessous de la cicatrice.

Ce cas est très intéressant, parce que l'opération a été manifestement incomplète

et que des ganglions cancéreux ont été laissés du côté du hile du foie.

Obs. n° 5. — Épithélioma de la joue. — *Traitement le 8 décembre 1903. (Obs. n° 61 du vol. de 1909, p. 347; n° 78 du vol. de 1904; n° 4 du rap. de la Soc. de Chir.)*

M. M..., alors âgé de 52 ans, fut traité en décembre 1903 pour une récidive cutanée d'un épithélioma de la joue, opéré le 24 octobre.

Le 8 décembre 1903, il y avait trois noyaux de récidive, dont le moyen, adhérant au périoste de l'os malaire, présentait une petite ulcération. Cet état a été constaté par le docteur Darier, qui avait fait l'examen histologique de la tumeur. Il existait de chaque côté, notamment à droite, un ganglion sous-maxillaire du volume d'un haricot; au milieu, un ganglion sus-hyoïdien du volume d'une petite noisette, entouré d'une zone d'induration.

Vaccination. Disparition rapide des noyaux suspects et des ganglions.

Pas de récidive.

Ce cas est très remarquable, les noyaux de récidive et les ganglions ayant disparu sous la seule influence du vaccin.

Obs. n° 6. — CANCER DE L'ESTOMAC. — *Traitement, le 2 janvier 1904. (Obs. n° 3 du vol. de 1909 p. 253; n° 128 du vol. de 1904).*

Mme F..., actuellement âgée de 51 ans, est venue à la clinique vers le 10 janvier 1904. Elle présentait depuis de longues années les symptômes d'un ulcère de l'estomac. La cachexie s'était produite dans les derniers mois.

Elle vomissait, et portait à l'épigastre une tumeur assez volumineuse. L'opération eut lieu le 15 janvier. Le cancer, très étendu, commençait à quatre centimètres du pylore et occupait toute la petite courbure de l'estomac. La tumeur envahissait l'épiploon gastro-hépatique et adhérait au foie. Il n'y avait donc pas à songer à une opération radicale. Le pylore n'était pas encore envahi, mais il était presque fermé par une induration consécutive à une ancienne contracture spasmodique, comme je l'ai signalé dans certains cas d'ulcère, compliqué d'hyperchlorhydrie.

Ce cancer s'était manifestement développé à la surface d'un ulcère très ancien. La malade était très faible. Je fis une gastro-entérostomie. Le traitement antinéoplasique fut commencé le 22 janvier.

Au mois de novembre suivant, l'état général était devenu très satisfaisant et la tumeur paraissait mobile. En présence de ce résultat de la vaccination antinéoplasique, je décidai de tenter l'extirpation de la tumeur. Une nouvelle laparotomie fut pratiquée le 3 novembre 1904. La tumeur, en effet, était de-

venue mobile et se trouvait sensiblement diminuée de volume ; mais elle présentait de telles connexions avec l'épiploon gastro-hépatique qu'une extirpation large était matériellement impossible. Le ventre fut refermé.

Cette malade est actuellement en parfaite santé. La régression de la tumeur a continué et aucun des médecins qui l'ont examinée depuis deux ans n'a pu en trouver trace.

Obs. n° 7. — CANCER DE LA LANGUE. — *Traitement en février 1904. (Obs. n° 24 du vol. de 1909, p. 288.)*

M. E..., âgé de 55 ans, se présente à la consultation en février 1904. Il est atteint de leucoplasie buccale ; je constate une ulcération épithéliale plus grande qu'une pièce de cinquante centimes à la partie moyenne du bord droit de la langue, et une autre, un peu plus petite, à la partie dorsale, vers la pointe. Il y a entre les deux une lésion papillaire, également épithéliomateuse, du diamètre d'une pièce de cinquante centimes.

Je reconnais au palper un gros ganglion sous-maxillaire droit, encore mobile.

On a employé les rayons X sans résultat.

Traitement antinéoplasique. Diminution notable du ganglion. Les ulcérations linguales se modifient à peine. Opération le 15 avril 1905.

On continue le vaccin. En novembre 1905, ablation d'un point douteux à la partie moyenne de la langue et de la cicatrice sous-maxillaire, au milieu de laquelle se trouve un fil. Continuation du traitement par injections.

Pas de récidive.

Ce malade a cessé le traitement depuis plusieurs années.

Obs. n° 8. — Myxome du cordon. — *Traitement en août 1904. (Obs. 77 du vol. de 1909. p. 367; obs. n° 234 du vol. de 1904, et n° 13 du mém. de la Soc. de Chir.*

M. L..., 34 ans, a été opéré en 1901 d'un lipome du cordon spermatique droit, qui s'était développé en trois semaines. L'ensemencement de cette tumeur a donné une culture de micrococcus néoformans.

Récidive en août 1904. Traitement antinéoplasique. Opération le 30 août 1904. La tumeur primitive était un lipome à développement rapide. La tumeur récidivée présentait la structure myxomateuse et avait envahi le cordon, de sorte qu'il fut nécessaire d'extirper le testicule.

Le 25 avril 1905, ablation d'un noyau inguinal droit, de nature enflammatoire. Ce noyau, constitué par du tissu fibreux, contenait quelques fongosités et une ligature de soie.

Le 19 novembre 1905, cicatrice enfoncée et adhérente dans l'aine droite. Induration à la racine

des bourses. A gauche, masse ganglionnaire grosse comme une amande. Les injections sont continuées pendant trois mois. Actuellement, il n'a ni induration, ni ganglions, et le malade peut être considéré comme guéri.

Obs. n° 9. — CANCER DE LA VERGE. *Traitement le 22 septembre 1904. (Obs. 62 du vol. de 1909, p. 348. Obs. 241 du vol. de 1904 et 14 du rap. de la Soc. de Chir.) — Cancer de la verge et des ganglions inguinaux et cruraux gauches. Cryptorchidie avec hernie. Traitement antinéoplasique. Opération. Vaccination antinéoplasique.*

M. T..., alors âgé de 63 ans, me consulte en septembre 1904 pour un cancer de la verge avec infection ganglionnaire très étendue. Opération le 30 septembre 1904. Les ganglions inférieurs, adhérents et en transformation caséeuse, pénètrent dans le canal crural. Vaccination antinéoplasique. Le 10 mars, petite chaîne ganglionnaire verticale de 2 à 3 centimètres de hauteur, indolente et dure. Résorption de ces ganglions. Actuellement, absence de récidive.

Obs. n° 10. — CANCER DU SEIN. — *Traitement en octobre 1904. (Obs. 37 du vol. de 1909 p. 319.) — Cancer du sein récidivé dans la cicatrice. Œdème du bras. Traitement antinéoplasique. Guérison.*

Mme V..., âgée de 62 ans, est traitée en octobre 1904 pour une récidive de cancer du sein le long de la cicatrice. Cette cicatrice est rougeâtre et indurée ;

il y a un œdème volumineux du bras. Traitement antinéoplasique. La cicatrice s'assouplit rapidement et blanchit, l'œdème du bras disparaît.

Pas de récidive.

Ce cas est comparable à l'observation n° 5; les noyaux de récidive cutanée ont disparu sous la seule influence du vaccin.

Obs. n° 10 bis. — CANCER DU SEIN. — *Traitement en novembre 1904. (Obs. 38 du vol. de 1909, p. 319; et n° 1 du rapp. de la Soc. de Chir.)*

Je cite cette observation, bien que la malade ait succombé à la fin de l'année 1909, comme un exemple remarquable de l'action du traitement antinéoplasique. Cette malade, qui était devenue impotente par suite de rhumatisme déformant, souffrait d'une cardiopathie grave; elle a succombé dans une crise d'asystolie. Voici cette observation :

Mme R..., 70 ans, présente, en novembre 1904, au-dessus et en dedans du mamelon droit, une petite tumeur cancéreuse typique, du volume d'une noix, et adhérente à la peau. Quelques ganglions axillaires.

Traitement antinéoplasique à partir du 11 novembre.

La masse cancéreuse se rétracta dès les premières semaines.

Cette malade a été examinée par les docteurs Variot, Blondel et Petit. La tumeur continua à diminuer de volume sous l'influence des injections, qui furent interrompues pendant les crises rhumatismales. En 1907, il n'existait plus qu'une plaque de sclérodermie cutanée de 3 millimètres d'épaisseur. Les ganglions avaient disparu. On fit quelques séances de rayons X pour assouplir l'induration cutanée. En 1909, lorsque la malade succomba à la suite d'une nouvelle crise rhumatismale, compliquée d'accidents cardiaques, il était impossible de retrouver ni la tumeur primitive, ni les ganglions axillaires.

Obs. n° 11. — CANCER DU SEIN. — *Traitement le 15 janvier 1903. (Obs. 42 du vol. de 1909, p. 323, et n° 19 du rapp. de la Soc. de Chir.)*

Mme M..., 54 ans, cancer du sein droit. Début il y a trois mois sans cause apparente. Rétraction légère du mamelon, qui cependant n'adhère pas intimement à la tumeur. Le néoplasme présente 10 centimètres de longueur sur 6 cent. 5 de hauteur, et siège à la partie supérieure et externe. Cette tumeur est adhérente à la peau, qui a pris le caractère de peau d'orange sur une étendue de 5 centimètres de dia-

mètre. Ganglion sus-claviculaire, ou plutôt empâtement en dehors.

Traitement à partir du 15 janvier 1903.

Le 18 janvier, le volume total de la tumeur s'est réduit d'un tiers.

Les photographies du 13 janvier et du 28 février 1905 montrent la régression de la tumeur sous l'influence des injections.

L'opération est faite le 28 février, sur la demande de la malade, en présence du docteur Nélaton. Ablation de trois ganglions axillaires du volume d'un pois. Une grande partie de la glande mammaire a été laissée. Continuation des injections pendant quelques mois.

Vous constatez qu'il n'y a pas de récidive, bien que la glande mammaire n'ait pas été extirpée en totalité. Il n'y a aucune trace du ganglion sous-claviculaire, qui s'est résorbé.

Obs. n° 12. — Cancer du sein. — *Traitement le 2 février 1905. (Obs. 43 du vol. de 1909, p. 324, et n° 20 du rapp. de la Soc. de Chir.)*

Mme L..., alors âgée de 66 ans, présentait, le 2 février 1905, un néoplasme du sein gauche de la dimension d'une petite mandarine (5 centimètres de diamètre) avec début d'adhérence à la peau et légère rétraction du mamelon. Présence d'un ganglion dans le creux axillaire gauche. Commencement d'adhérence au grand pectoral.

Traitement antinéoplasique. La tumeur, comme le font constater les photographies, diminue notablement en trois semaines et demie. Opération le 28 février, sur la demande de la malade. Cette opération, comme la précédente, est pratiquée en présence du docteur Nélaton. La tumeur est extirpée par une petite incision cutanée : le mamelon et le reste de la glande sont laissés en place. Pas d'incision axillaire. Continuation du traitement. Le 19 mars, on ne constate plus de ganglions dans l'aisselle.

La guérison est complète depuis cette date.

Obs. n° 13. — CANCER DE L'ESTOMAC. — *Traitement le 27 septembre 1905. (Obs. n° 4 vol. de 1909, p. 255.) — Sténose pylorique. Gastro-entérostomie le 27 septembre 1905. Traitement antinéoplasique, Cessation presque immédiate des injections. Ictère en décembre 1905. La vaccination est recommencée le 9 mars 1906. Amélioration rapide. Disparition de l'ictère. Résorption de la tumeur.*

M. C..., actuellement âgé de 61 ans, s'est présenté à la consultation en septembre 1905, avec tous les symptômes d'un cancer de l'estomac. Il vomissait et la sténose pylorique était presque complète.

Malgré l'âge du malade et son état précaire, la gastro-entérostomie était indispensable. Elle eut lieu le 27 septembre 1905. L'épithélioma, très étendu, occupait le pylore, la petite courbure, et envahissait l'épiploon gastrohépatique. Il n'y avait

pas à songer à une opération radicale. Je fis une anastomose gastrojéjunale.

Le malade se rétablit et quitta la clinique. De retour chez lui, il cessa le traitement antinéoplasique. Petit à petit, il prit un teint jaune paille, puis franchement cachectique. L'ictère débuta en décembre 1905. Il revint à la clinique avec un teint ictérique très accentué le 9 mars 1906. La tumeur s'était accrue, mais l'orifice de gastro-entérostomie fonctionnait bien.

Le traitement fut recommencé le jour même, sans grand espoir de succès, puisqu'il paraissait y avoir obstruction des voies biliaires. L'ictère diminua au bout de quelques semaines, puis disparut complètement.

Ce malade est actuellement en excellente santé. Il n'est pas gras, mais il ne l'a jamais été.

Ce cas est d'un grand intérêt par la disparition de l'ictère. En effet, il est bien peu vraisemblable que cet ictère ait été dû à une autre cause qu'à la compression du canal cholédoque par les masses cancéreuses. Sa disparition a d'ailleurs coïncidé très nettement avec la régression rapide de la tumeur.

Cette observation est également un cas de régression d'une tumeur cancéreuse de l'estomac sous la seule influence du traite-

ment, la gastro-entérostomie n'ayant servi qu'à remédier aux accidents de sténose.

Obs. n° 14. — SARCOME DU MAXILLAIRE INFÉRIEUR. — *Traitement le 30 juin 1906. (Obs. 78 du vol. de 1909, p. 367.) — Cas paraissant inopérable. Vaccination antinéoplasique. Opération. État actuel : pas de récidive.*

M. G..., 25 ans, se présente à la clinique le 27 juin 1906 avec un énorme sarcome récidivé et ulcéré de la région maxillaire inférieure et sous-maxillaire gauche. La tumeur est tellement étendue qu'elle a été considérée comme incurable. Elle ne fait qu'une masse avec les ganglions.

Traitement antinéoplasique. Ablation de la tumeur, y compris la moitié du maxillaire inférieur et toute la région sous-maxillaire. Tamponnement de la plaie. On continue le vaccin. La plaie se cicatrise, mais la brèche demeure immense, et l'on aperçoit la langue jusqu'à sa base. Huit mois après, réparation autoplastique. Pas de récidive. La déformation de la mâchoire inférieure et du visage témoigne de l'étendue de l'opération.

Obs. n° 15. — SARCOME MUSCULAIRE DE L'AVANT-BRAS. — *Traitement le 24 juillet 1906.*

M. C..., âgé de 29 ans, présente un sarcome de la partie supérieure de l'avant-bras déjà récidivé. Opération et vaccination antinéoplasique. Il repart

en Belgique et interrompt le traitement. Ablation d'une petite récidive à l'épicondyle le 19 mars 1909 avec ouverture de l'articulation du coude. L'articulation est simplement tamponnée. On recommence les injections de vaccin. Guérison rapide. Pas de récidive.

Obs. n° 16. — Tumeur du sein. — *Vaccination en août 1906. (Obs. 49 du vol. de 1909, p. 328.)*

Mlle F..., 52 ans, présentait en août 1906 une petite tumeur cancéreuse du volume d'un œuf de poule, et située immédiatement en dehors et en dessous du mamelon. Cette tumeur était mobile, non adhérente, mais assez douloureuse. Vaccination antinéoplasique à partir du 21 août 1906.

La tumeur disparut complètement au bout de quelques mois.

Palpez le sein de cette malade, vous constaterez nettement une petite induration plate du volume d'une lentille, exactement au point où était la tumeur, qui a disparu.

Obs. n° 17. — Épithélioma térébrant de la face. — *Traitement le 2 décembre 1906. (Obs. 64 du vol. de 1909, p. 349.)*

Mme K..., 49 ans, a été opérée en juillet 1905 par le professeur Segond, qui a fait la résection partielle du maxillaire supérieur pour épithélioma. Elle était en pleine récidive lorsqu'elle se présenta à la clinique.

Vaccination antinéoplasique le 2 décembre 1906. L'affection cessa de progresser. La guérison semblait impossible sans l'ablation des tissus suspects. L'opération eut lieu en novembre 1906. Autoplastie partielle en juillet 1908. Pas de récidive.

Obs. n° 17 bis. — Épithélioma du sein. — *Traitement le 19 juillet 1907. (Obs. 54 du vol. de 1909, p. 331.)*

M. M..., âgé de 58 ans, ressentit le 15 juin 1907 une douleur au sein droit. Sa femme venait de succomber à un cancer de l'estomac.

Le 3 juillet 1907, ce malade vint consulter le Dr Juranville, qui constata dans le sein droit la présence d'une tumeur dure, non adhérente, à grand axe horizontal, d'environ 3 centimètres de longueur sur un et demi à 2 centimètres de largeur. Les ganglions axillaires étaient engorgés et l'un d'eux atteignait le volume d'une noisette.

Traitement antinéoplasique à partir du 19 juillet. Diminution rapide de la tumeur, qui parut fondre en s'étalant. Les injections furent continuées jusque fin janvier 1908. Le 12 mars 1908, disparition complète de la tumeur et des ganglions. Le 7 octobre 1909, il était impossible d'en retrouver le moindre vestige.

Je vous cite cette observation parce qu'elle est tout à fait identique à la précédente. Il

y a quelques mois, quand j'ai revu ce malade, il était absolument impossible de reconnaître de quel côté il y avait eu une tumeur. Il était atteint en ce moment de panophtalmie. Il n'a pas accepté mes soins et je n'ai pas eu de ses nouvelles depuis cette époque.

Ces observations sont toutes concluantes, pour ce qui concerne l'action immunisante des toxines et des cellules microbiennes du micrococcus néoformans, tuées par la chaleur.

Je vais vous présenter d'autres malades, chez lesquels l'électrocoagulation thermique et la vaccination anticancéreuse ont été combinées.

II. — CAS TRAITÉS PAR L'ÉLECTRO-COAGULATION THERMIQUE ET LA VACCINATION ANTINÉOPLASIQUE COMBINÉES

Obs. n° 18. — ÉPITHÉLIOMA DE LA LÈVRE. — *Traitement en novembre 1907 (Électro-coagulation et vaccination). (Obs. 65 du vol. de 1909, p. 349.)* — *Petit épithélioma récidivé de la commissure labiale.*

Insuccès de la radiothérapie. Vaccination et électro-coagulation. Guérison.

M. W..., 70 ans, se présente à ma consultation pour un petit épithélioma de la commissure labiale droite, récidivé après opération et traité sans succès par les rayons X.

Vaccination anticancéreuse en novembre 1907. Deux séances d'étincelles de haute fréquence de 6 millimètres de longueur et de 2 minutes de durée chacune. Cicatrisation rapide.

Pas de récidive.

Obs. n° 19. — ÉPITHÉLIOMA DE LA COMMISSURE LABIALE, *plusieurs fois opéré et récidivé, petit ganglion sous-maxillaire. Traitement le 26 novembre 1909. (Électro-coagulation et vaccination).*

M. B..., 51 ans, a été atteint en 1892 d'un cancer de la commissure labiale droite. Opération par Péan en 1894. Récidive. Le malade a subi depuis plusieurs interventions, toujours suivies de récidive. En novembre 1907, je constate une épithélioma commissural droit de 3 centimètres de longueur sur 2 centimètres de largeur, envahissant la muqueuse jugale. Petit ganglion sous-maxillaire. Opération le 26 novembre. Excision partielle de l'épithélioma pour l'examen histologique ; électro-coagulation et vaccination. Cicatrisation en quelques semaines. Il existait une brèche considérable. Autoplastie le 14 mai 1908.

Ce malade a été présenté à la Société de Chirurgie le 7 juillet 1909.

Disparition du ganglion sous-maxillaire. Pas de récidive.

Obs. n° 20. — Sarcome mélanique de la joue. Ganglions sous-maxillaires. — *Vaccination antinéoplasique en mai 1908. Opération le 4 juin. Thermo-pénétration.*

Mme M..., 71 ans, était atteinte en mai 1908 d'un sarcome mélanique de la joue gauche, du volume d'une cerise. Il y avait un gros ganglion sous-maxillaire et plusieurs petits. Cette personne portait depuis longtemps à la joue une verrue pigmentée, qui a subi la transformation maligne à la suite d'une cautérisation maladroite. Vaccination antinéoplasique fin mai. Opération le 4 juin; ablation de la tumeur et des ganglions, suivie de thermo-pénétration.

Il n'y a pas de récidive.

Obs. n° 21. — Épithélioma végétant du frein de la langue. — *Vaccination et électro-coagulation.*

M. B..., 48 ans, était atteint, le 28 août 1908, d'un épithélioma végétant du volume d'une petite noix, au niveau du frein de la langue. Pas de ganglions. Vaccination antinéoplasique. Opération le 15 septembre. Excision partielle de la tumeur, pour l'examen histologique, et électro-coagulation. Ce ma-

lade a été présenté à la Société de Chirurgie le 7 juillet 1909.

Il n'y a pas de récidive.

Obs. n° 22. — ÉPITHÉLIOMA DE LA BASE DE LA LANGUE ET DU SILLON GLOSSO-ÉPIGLOTTIQUE. — *Vaccination antinéoplasique en septembre 1908. Opération le 15 septembre. Électro-coagulation.*

M. J..., 68 ans, se présente en septembre 1908; il est atteint d'un épithélioma de la base de la langue et du sillon glosso-épiglottique. Vaccination. Opération le 15 septembre. Pharyngotomie latérale sous-hyoïdienne et suture de la muqueuse saine à la peau. Excision partielle de la tumeur pour l'examen histologique, et électro-coagulation.

Pas de récidive.

Ce malade a été présenté à la Société de Chirurgie le 7 juillet 1909.

La cicatrisation étant parfaite, la fermeture autoplasique de l'orifice cervico-pharyngé a été effectuée le 8 juillet 1909.

La guérison s'est maintenue.

Obs. n° 23. — SARCOME DE L'AMYGDALE GAUCHE. — *Vaccination en novembre 1908. Opération et électro-coagulation le 24 février 1909.*

M. C., 51 ans, se présente en novembre 1908 avec une large ulcération de l'amygdale gauche. On lui a proposé, après une biopsie, l'opération par la voie transmaxillaire, qu'il a refusée. Traitement

antinéoplasique. L'ulcération se cicatrise en quelques semaines. Les injections sont interrompues. Récidive en janvier 1909. La lésion prend un caractère envahissant et forme une large tumeur saillante, exulcérée.

Opération le 24 février 1909. Énucléation du néoplasme pour les voies naturelles, après incision du pilier antérieur du voile du palais (méthode de la divulsion). Électro-coagulation du point d'implantation.

Pas de récidive.

Ce malade a été présenté à la Société de Chirurgie le 7 juillet 1909.

Obs. n° 24. — Polype naso-pharyngien dégénéré en sarcome colloïde, avec envahissement du sinus et de l'orbite gauche. Exophtalmie gauche. Dacrocystite suppurée. Propulsion des arcades dentaires. Suppuration. Trachéotomie. — *Opération le 28 avril 1908. Électro-coagulation du point d'implantation du néoplasme. Guérison.*

Le jeune H..., 5 ans, était, en avril 1908, presque mourant par suite du développement de cette tumeur et de l'inanition. Le néoplasme faisait hernie entre les arcades dentaires et aucun chirurgien n'avait réussi à l'extirper, tellement l'hémorrhagie était abondante dès qu'on le touchait. Je fis l'opération par ma méthode rapide, le 20 avril 1908, l'énucléation de la tumeur dura quelques secondes et la plaie fut tamponnée pour parer à

l'hémorrhagie, qui, grâce à ce procédé, fut insignifiante. Les points d'implantation de la tumeur, qui était un sarcome colloïde, furent traités par l'électro-coagulation thermique.

Ce cas a été présenté à la Société de Chirurgie le 16 juin 1909. Le jeune H... habite la campagne et il a été impossible d'obtenir la continuation du traitement antinéoplasique.

Obs. n° 25. — CANCER DE LA LANGUE, AYANT ENVAHI LA MOITIÉ ANTÉRIEURE DE L'ORGANE — *Insuccès des rayons X et du radium. — Électro-coagulation et vaccination antinéoplasique le 7 juillet 1909.*

M. M..., ans, était atteint depuis 18 mois d'un épithélioma de l'extrémité dorsale de la langue. Un traitement prolongé par les rayons X et par le radium provoqua une extension rapide de la tumeur, qui, en quelques mois, de septembre 1908 à juillet 1909, s'étendit en arrière jusqu'aux voisinages du V lingual, et sur les côtés, jusqu'au plancher buccal. État général mauvais. Impossibilité de s'alimenter. Fétidité excessive de l'haleine. Bronchite infectieuse chronique. Amaigrissement rapide.

La malade paraît perdu à brève échéance.

Électro-coagulation le 7 juillet 1909.

Le volume de la langue est tellement exagéré qu'il est impossible d'atteindre les limites profondes du cancer sans brûler légèrement les lèvres.

Cicatrisation en six semaines.

Guérison. Pas de récidive.

Ce malade avait été considéré comme incurable par le Pr Poirier, qui était son ami intime et avait refusé de l'opérer.

Obs. n° 26. — ÉPITHÉLIOMA DE LA LÈVRE, DE 18 MILLIMÈTRES DE DIAMÈTRE. — *Électro-coagulation le 12 octobre 1909. Vaccination.*

M. I..., 54 ans, a été opéré le 11 octobre 1909, par l'électro-coagulation, d'un épithélioma du bord libre de la lèvre inférieure. Guérison.

Obs. n° 27. — ÉPITHÉLIOMA LATÉRO-MARGINAL DE LA LANGUE, DE 25 MILLIMÈTRES DE LONGUEUR ET DE 15 MILLIMÈTRES DE LARGEUR. — *Électro-coagulation le 26 janvier 1910. Vaccination.*

M. B..., 45 ans, a été opéré le 26 janvier 1910 d'un épithélioma ulcéreux du bord gauche de la langue par l'électro-coagulation. Guérison.

Cette dernière série de malades, dont MM. les membres du Congrès de Chirurgie ont constaté l'état satisfaisant, démontre d'une façon indiscutable l'action destructive de l'électro-coagulation thermique sur tous les cancers accessibles.

Une particularité mérite de nous arrêter quelques instants : chez un certain nombre

de ces malades, qui présentaient des adénopathies suspectes, je n'ai pas extirpé les ganglions, et ceux-ci ont disparu sous la seule influence du vaccin.

J'interviens cependant dans certains cas d'adénopathie cancéreuse. Ce problème, de l'intervention ou de l'expectation, en présence d'une adénopathie cancéreuse au début, est très délicat, et il exige une expérience clinique approfondie. Mes observations démontrent que les ganglions se sont résorbés dans presque tous les cas où j'ai jugé inutile d'en faire l'ablation.

Cette temporisation en présence de certaines adénopathies au début paraîtra extraordinaire aux partisans, encore si nombreux, de l'instrument tranchant. Je conseille à beaucoup de chirurgiens, trop portés à opérer envers et contre tout, de prendre la peine de suivre les résultats éloignés des opérations qu'ils comptent pour des succès. Les désastres qu'ils seront obligés d'enregistrer engageront quelques-uns d'entre eux à examiner sans parti pris les méthodes

nouvelles que je viens de vous exposer et qu'ils condamnent *a priori*, sans même les avoir soumises à un examen sommaire.

CONCLUSIONS

TRANSFORMATION DE LA THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE ET CHIRURGICALE ET PERFECTIONNEMENT DES MÉTHODES D'ENSEIGNEMENT

J'espère avoir démontré aux nombreuses personnes qui ont suivi mes leçons d'anatomie chirurgicale et de thérapeutique, que les méthodes d'enseignement du siècle dernier doivent être transformées, et, avec elles, toute la pratique de la médecine et de la chirurgie.

Envisageons d'abord les méthodes d'enseignement. Je considère que les cours théoriques doivent faire place à des leçons de choses, où l'on projettera sur l'écran

transparent les objets eux-mêmes. Les dimensions de l'écran doivent permettre de faire voir les détails les plus fins à 2000 spectateurs. Avec le dispositif que j'ai imaginé, on réalise ce grand progrès, et on peut démontrer à une nombreuse assistance, par éclairage direct ou par transparence, des préparations ou des pièces de collections, agrandies, et avec leurs couleurs naturelles. Mes objectifs, construits sur ma demande par M. Hermagis, couvrent des surfaces considérables, — jusqu'à 50 centimètres de diamètre, — et l'éclairage des objets opaques par la lumière oxy-acétylénique, d'après les procédés de M. Fallot, donne à l'image une profondeur et une exactitude jusqu'alors inconnues.

Un dispositif spécial permet de redresser l'image, lorsqu'il s'agit, par exemple, de projeter sur l'écran de petits animaux aquatiques, vivants, et placés dans une cuve de verre à faces parallèles. Tous ces objets, j'insiste sur ce point, sont projetés avec leurs couleurs naturelles, et l'aide chargé

des projections peut exécuter sur les préparations des dissections et de véritables démonstrations. Les spectateurs ont ainsi devant leurs yeux un cinématographe vivant.

Les objets qui ne peuvent pas être projetés en nature et les préparations microscopiques doivent être démontrés d'après des photographies autochromes. J'ai considérablement amélioré la projection des plaques autochromes en employant des diapositifs de 16 centimètres de côté, au lieu de 8 centimètres. Ces diapositifs, qui sont obtenus sur plaques autochromes Lumière, exigent pour la projection un condensateur spécial, imaginé par M. Gervais-Courtellemont.

La salle de démonstrations demande également une disposition particulière : il faut avoir, en arrière de l'écran transparent, une chambre noire de 6 à 8 mètres, pour l'agrandissement de l'image, et, en arrière de l'objectif, une salle éclairée de 8 à 10 mètres de profondeur, pour le maniement des

objets et des préparations dont on va faire la démonstration. Dans ce laboratoire sont disposées les sources lumineuses et le chariot à déplacement vertical, latéral et antéro-postérieur, sur lequel sont placées les pièces et les préparations anatomiques. L'aide chargé des démonstrations s'assied sur une chaise très basse, entre l'objectif et l'objet éclairé.

J'espère que le succès de ces démonstrations engagera les pouvoirs publics à édifier, d'après mes plans, une salle de cours modèle, où afflueront, pour l'honneur de la science française, les étudiants et les savants du monde entier.

En même temps que va se réaliser ce notable perfectionnement des méthodes d'enseignement, une ère nouvelle s'ouvre pour la médecine et la chirurgie tout à la fois. J'ai fait entrevoir, dans cette courte série de leçons, que la thérapeutique médico-chirurgicale du XIX[e] siècle était prête à s'effondrer sous la poussée d'une thérapeutique nouvelle, entièrement fondée sur

l'observation et l'interprétation des phénomènes naturels qui concourent à l'immunisation. Celle du siècle dernier n'était que l'aurore de la thérapeutique véritable. Le rôle du médecin ne se borne-t-il pas encore, dans la plupart des cas, à administrer la quinine contre la fièvre, et la morphine contre la douleur? La fin prématurée du grand savant Robert Koch en fut un triste exemple : toutes les sommités médicales de l'Allemagne s'étaient réunies autour de leur génie national. Or, à quoi aboutit ce concours des plus grandes intelligences et la contribution des plus célèbres laboratoires? A une conclusion unanime : « Faisons-lui une injection de morphine. »

Le médecin, dans la pneumonie, dans les fièvres éruptives, dans la plupart des maladies aiguës ou chroniques, ne dispose d'aucun remède véritable, et la pléiade des bactériologistes s'est attardée autour du sérum anti-diphtérique, sans même découvrir la guérison du coryza. La phagocytose elle-même, découverte par Metchnikoff

comme processus de défense contre les virus et les microbes, a été beaucoup moins étudiée dans ses rapports avec la vie normale, et le rôle principal des cellules amiboïdes du sang est resté au second plan.

Or, j'ai poursuivi moi-même cette étude avec persévérance et, j'ose dire, avec passion. J'ai précisé les diverses modalités du processus phagocytaire; j'ai appris à le provoquer, à le mettre en œuvre et à le diriger vers un but bien déterminé. La découverte de colloïdes organiques capables de stimuler l'action des phagocytes a réalisé d'un seul coup l'espoir, autrefois chimérique, de l'augmentation du potentiel vital; elle aboutit aussi à la préservation contre la plupart des maladies infectieuses et à la guérison rapide de celles qui sont déjà déclarées.

Cette stimulation des phagocytes, qui active aussi bien les phénomènes incessants de l'assimilation et de la désassimilation physiologiques, que l'englobement et la des-

truction des microbes et des toxines, peut être provoquée à notre volonté. Si nous considérons que la pathologie humaine, les lésions traumatiques et les empoisonnements exceptés, se réduit, à bien peu de chose près, à l'infection microbienne et à ses conséquences, nous possédons tout à la fois dans les colloïdes phagogènes le tonique idéal et le remède contre presque toutes les maladies.

La médication phagogène devient ainsi la base obligatoire de toute la thérapeutique future. Les rares médicaments qui subsisteront, parmi ceux qui sont dits, assez improprement, spécifiques, devront être employés comme compléments de cette médication phagogène. C'est ainsi que le sérum anti-diphtérique, qui demeure souvent sans effet lorsqu'il y a association du bacille de Loëffler et du streptocoque, devient hyperactif si l'on prend soin d'injecter auparavant une solution de colloïdes phagogènes.

De même, dans les maladies chroniques

rebelles, notamment dans la tuberculose et le cancer, il convient d'associer aux colloïdes phagogènes, qui stimulent la phagocytose, un vaccin émanant du microbe pathogène. Ce vaccin dirige l'activité phagocytaire contre le microbe dont il provient, et il crée ainsi l'immunisation spécifique.

Il est facile de concevoir combien cette nouvelle thérapeutique est appelée à bouleverser la pratique actuelle de la chirurgie. Tant que la médecine est demeurée impuissante, les chirurgiens se sont complu à dire que, seul, leur art avait progressé, tandis que la médecine restait stationnaire, et que le bistouri était devenu le principal agent thérapeutique. Combien de désastres ont été provoqués par des opérations malencontreuses, où l'abus des antiseptiques paralysait l'action des phagocytes, pendant que le bistouri ouvrait la porte à l'infection microbienne ou bien à la greffe des cellules pathologiques. Le rôle du bistouri sera réduit désormais à sa juste valeur : l'instru-

ment tranchant est un agent admirable toutes les fois qu'il faut ouvrir une voie d'accès vers une région profonde, rigoureusement aseptique, par exemple, pour faire une suture osseuse, ou pour extirper un kyste ovarien. S'agit-il d'aborder un foyer microbien, d'extirper une tumeur cancéreuse, l'opération, faite par les procédés dits classiques, ne sert trop souvent qu'à hâter la mort du malade, en réinoculant dans la plaie le microbe infectant ou la cellule virulente.

La médication phagogène, qui sera désormais la base de toute la thérapeutique médicale, est donc indispensable dans la pratique de la chirurgie : lorsque le champ opératoire est aseptique, elle sert à prévenir l'infection ; lorsque celle-ci est établie, elle la limite, et provoque le processus réparateur.

Dans la tuberculose et le cancer, nous avons vu que la combinaison d'un vaccin spécifique et des colloïdes phagogènes permet d'obtenir dans bien des cas une immu-

nisation réelle, dont le rôle bienfaisant doit être complété, toutes les fois que la lésion est superficielle, par la stérilisation des tissus pathologiques au moyen de l'électro-coagulation thermique.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA PHAGOCYTOSE

DEUXIÈME LEÇON

LA PHAGOCYTOSE DANS SES RAPPORTS AVEC L'INFLAMMATION ET L'IMMUNITÉ

TROISIÈME LEÇON

ACTION IMMUNISANTE DES COLLOIDES PHAGOGÈNES

QUATRIÈME LEÇON

TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES AIGUËS ET CHRONIQUES PAR LA MYCOLYSINE

CINQUIÈME LEÇON

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

SIXIÈME LEÇON

TRAITEMENT DU CANCER

Paris. — Typ. Philippe Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 49905.

E. DOYEN. — Le Malade et le Médecin. *Préface de M. Jules Lemaître.* — In-18, 7[e] mille. . . . . **3 fr. 50**

Ce volume est une étude psychologique très approfondie des devoirs des médecins vis-à-vis de leurs malades.

Le Procès Crocker-Doyen. — *Plaidoirie de M. Desjardins, Observations du Dr Doyen, Conclusions du Ministère Public, Jugement de la 1re Chambre.* — In-18. **3 fr. 50**

Ce volume contient la discussion et la mise au point des droits et des devoirs du médecin conformément aux lois sur les remèdes secrets et sur les sérums thérapeutiques.

E. DOYEN. — Traitement local des Cancers accessibles, *par l'Action de la Chaleur au-dessus de 55°.* — Grand volume in-8, 1910, 70 figures originales. . **3 fr.**

Le lecteur trouvera dans cet opuscule un exposé précis sur la technique de l'Electro-coagulation thermique.

Cette méthode récemment inventée par le Docteur Doyen permet de détruire d'une façon rapide et efficace tous les tissns pathologiques en général.

Le Docteur Doyen a immédiatement appliqué ce moyen remarquable de destruction au traitement local des cancers accessibles. Il a ainsi traité plus de trois cents cas de lésions cancéreuses de la face, de la cavité buccale, du rectum et de l'utérus.

Ce sont les conclusions de son expérience clinique qui forment le sujet de ce traité.

On y trouvera décrit d'une façon précise, grâce à de nombreuses photographies et à des dessins d'une clarté remarquable, au nombre de 70, la technique de choix que devront employer désormais les médecins dans le traitement rationnel de la peau et de toutes les cavités naturelles accessibles.

E. DOYEN. — Traité de Thèrapeutique chirurgicale et de Technique Opératoire.

Tome I. *Thérapeutique chirurgicale générale*, 578 fig., 1908.
Tome II. *Opérations sur la Tête*, 568 fig., 1909.
Tome III. *Chirurgie du cou, du thorax, du Membre supérieur*, 600 fig., avec la collaboration de J.-P. Bouchon et R. Doyen. — Les trois volumes ensemble. . **75 fr. »**

L'ouvrage complet formera 5 volumes. — Les tomes II et III se vendent séparément pour les acquéreurs du tome I. Chaque . . . . **25 fr. »**

Prospectus spécimen sur demande

Edité avec une perfection et un luxe inconnus jusqu'à ce jour en librairie médicale, ce traité est illustré de nombreuses figures, toutes originales et faites d'après nature dans les salles d'opération du Dr Doyen, et dans le but spécial de bien démontrer la *Technique Opératoire.* Le champ opératoire est très net, les taches de sang ayant été évitées, les instruments et jusqu'au moindre fil sont visibles. Les planches photographiques sont accompagnées de dessins au trait qui expliquent et schématisent les photographies.

